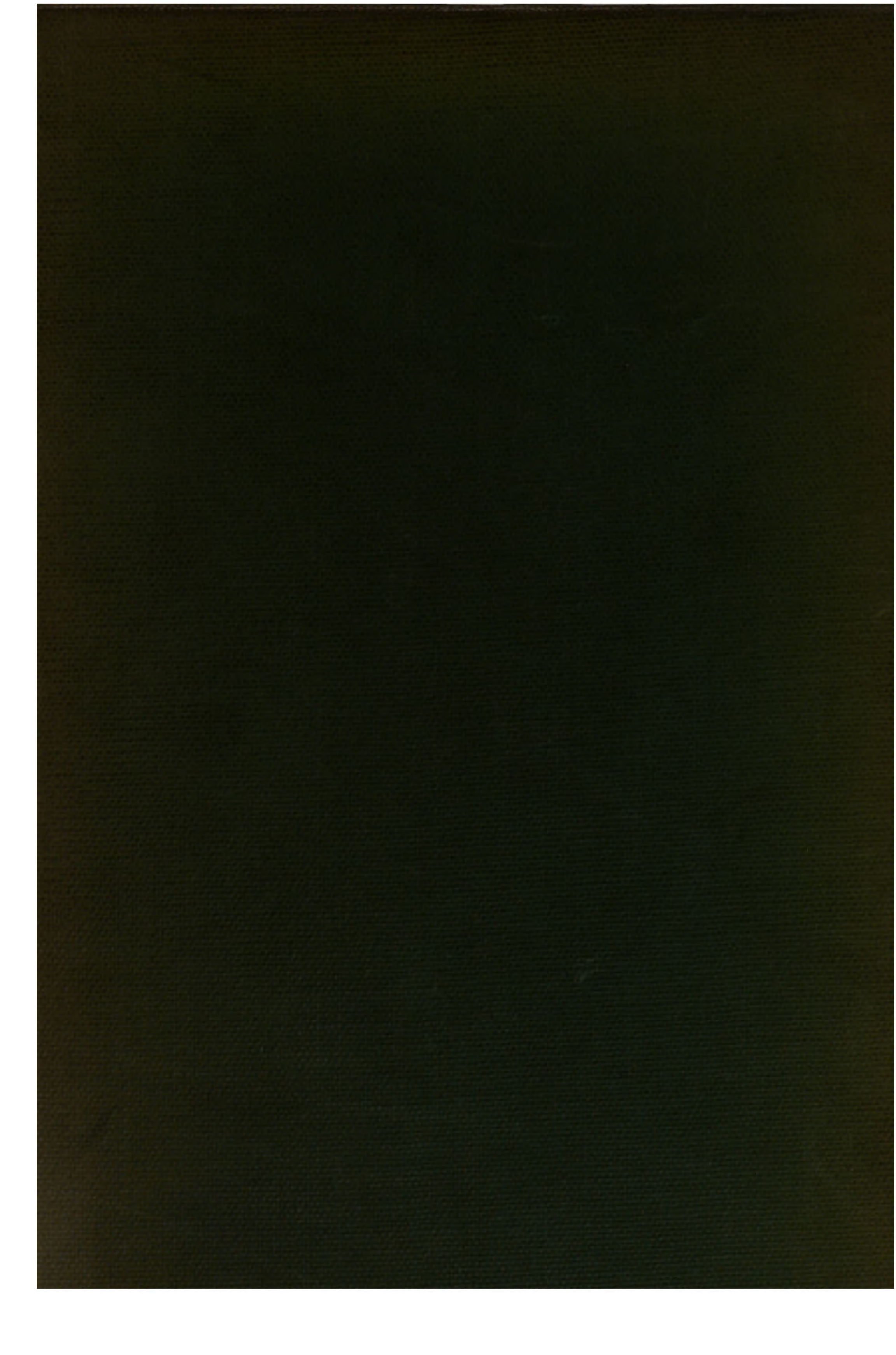
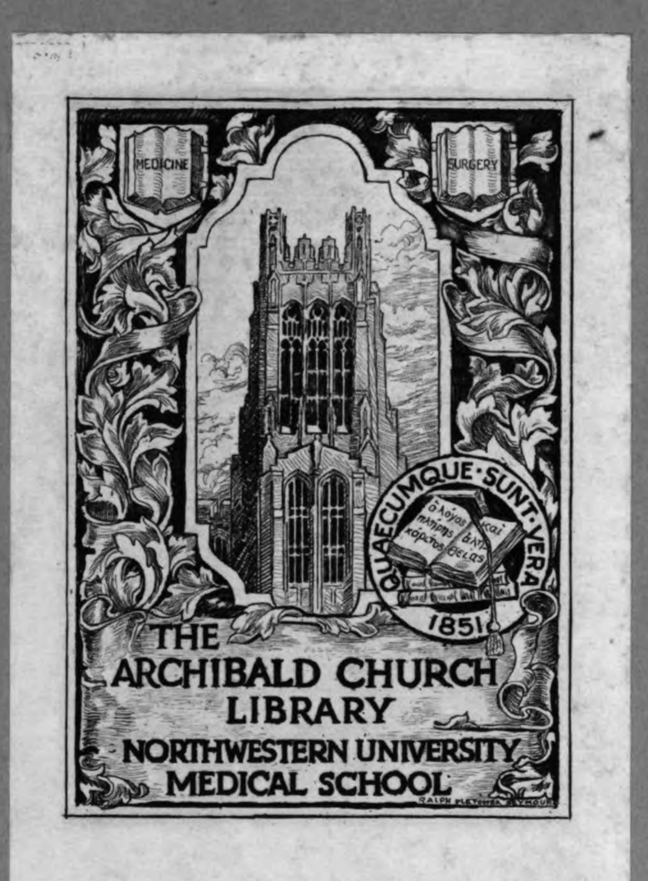
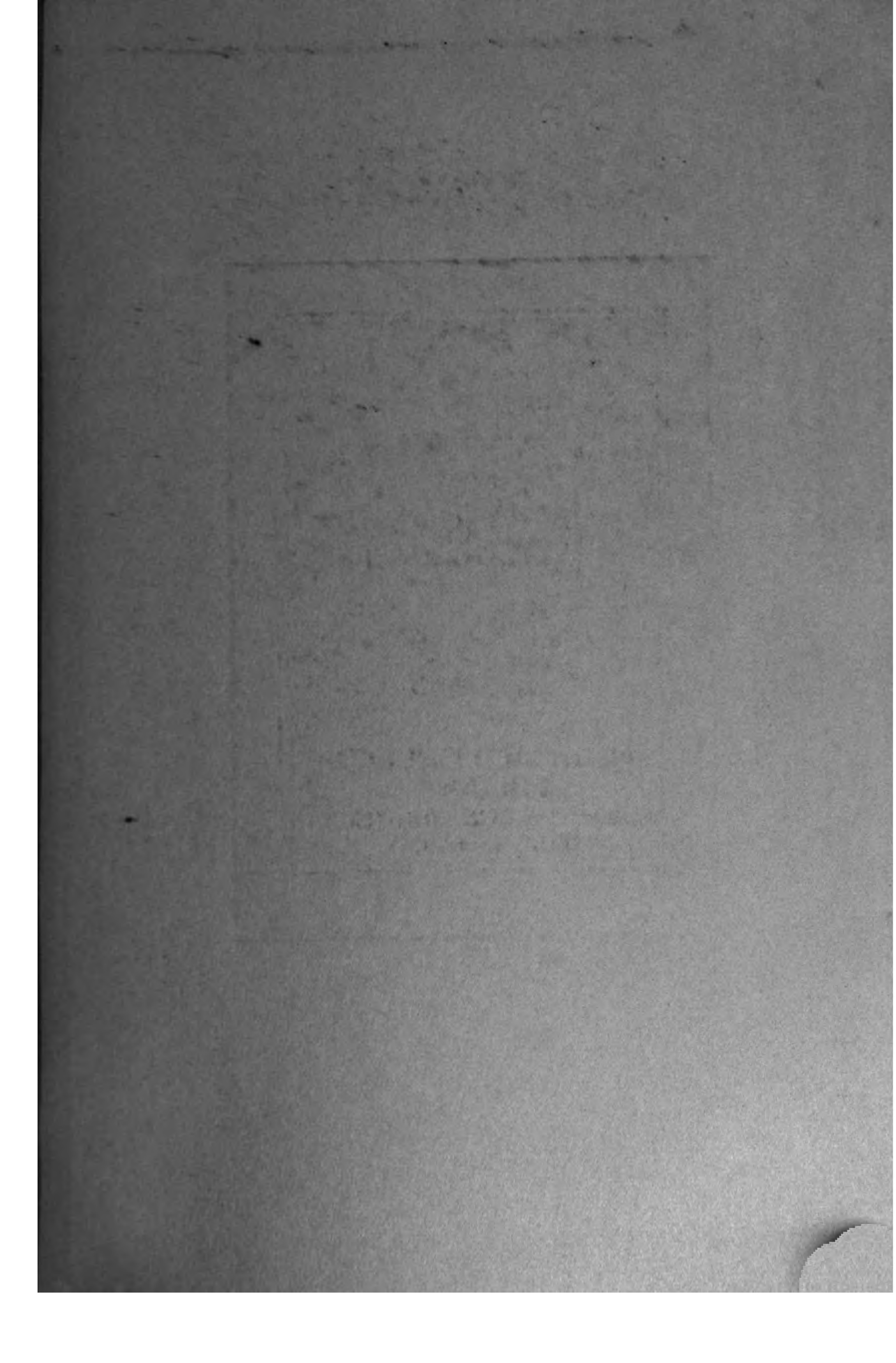
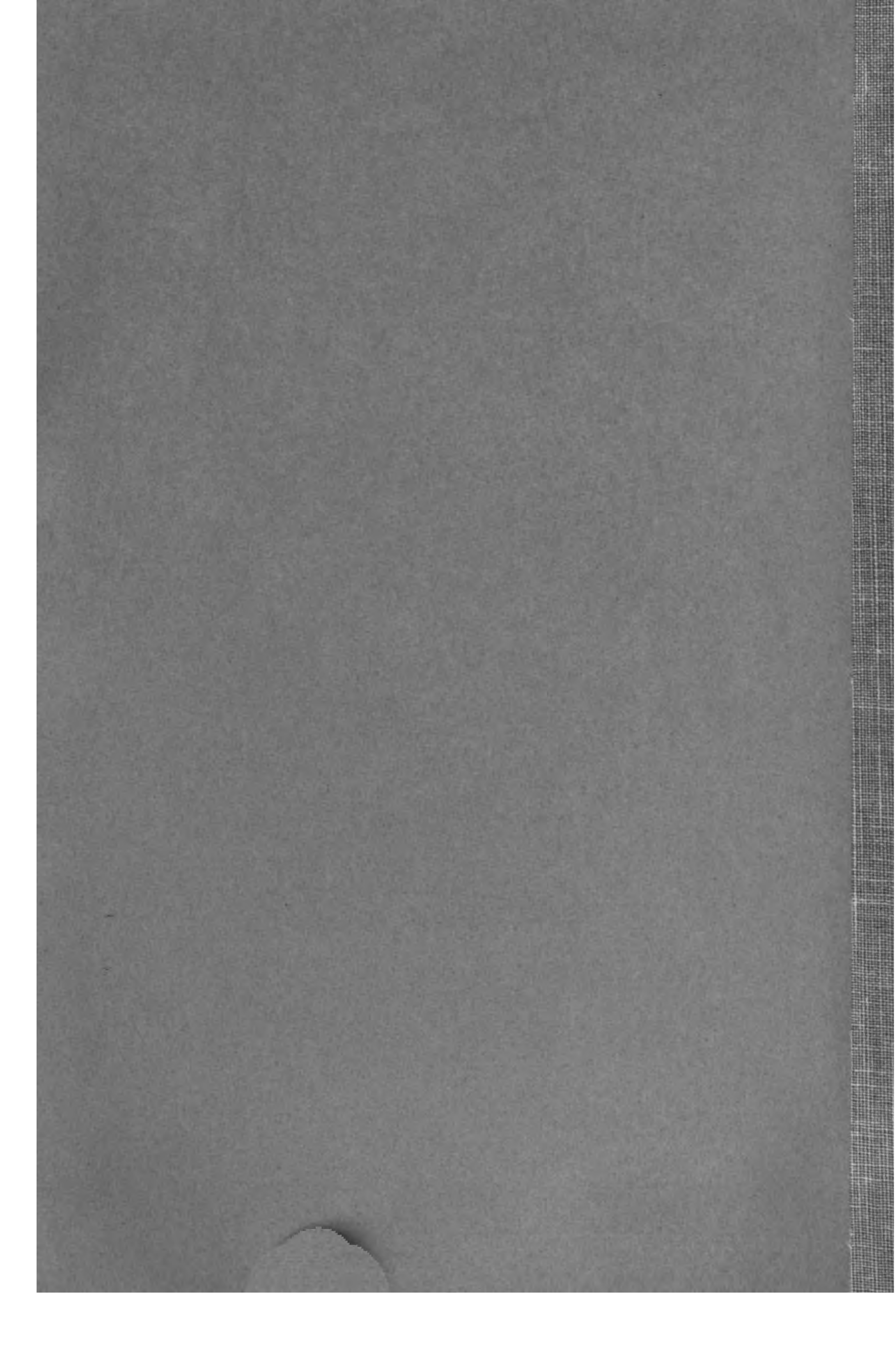



MEDICINE
SURGERY
QUAECUMQUE·SUNT·VERA
1851
THE
ARCHIBALD CHURCH
LIBRARY
NORTHWESTERN UNIVERSITY
MEDICAL SCHOOL
RALPH FLETCHER SEYMOUR







ARCHIV

FÜR

DERMATOLOGIE UND SYPHILIS

BEGRÜNDET VON H. AUSPITZ UND F. J. PICK

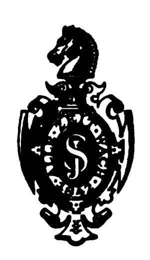
KONGRESSORGAN DER DEUTSCHEN DERMATOLOGISCHEN GESELLSCHAFT

HERAUSGEGEBEN VON

J. JADASSOHN-BRESLAU UND **W. PICK**-TEPLITZ-SCHÖNAU

146. BAND

MIT 50 TEXTABBILDUNGEN



BERLIN

VERLAG VON JULIUS SPRINGER

1924

Druck der Spamerschen Buchdruckerei in Leipzig

Inhaltsverzeichnis.

Ist es wahrscheinlich, daß die Syphilisspirochäte gegen Quecksilber und Arsen fest werden kann?

Von
Dr. Paul Krakauer.

(Aus der Hilfsstation für geschlechtskranke Frauen im Städtischen Obdach zu Berlin [Leiter: Prof. Dr. *Felix Pinkus*].)

(Eingegangen am 17. Juni 1923.)

Als *Paul Ehrlich* am 13. Februar 1907 in der Berl. med. Ges. in seinem Vortrage „Chemotherapeutische Trypanosomen-Studien" die Tatsache mitteilte, daß es ihm durch geeignete Behandlung gelungen sei, giftfeste Trypanosomen zu züchten, tauchte sofort die Befürchtung auf (*E. Hoffmann*), unter ähnlichen Verhältnissen könne auch die Syphilisspirochäte gegen das als Spezificum geltende Quecksilber und das soeben in die Luestherapie eingeführte Arsen resistent werden. Die Ähnlichkeit zwischen Trypanosomen und Spirochäten war schon von *Schaudinn* betont worden, die übliche Art der Heilmittelapplikation bei Lues in fortlaufenden kleinen Dosen schien den Verhältnissen ähnlich, unter denen *Ehrlich* seine „arzneifesten" Trypanosomenstämme gezüchtet hatte. Schienen somit die Bedingungen für die künstlich zu erzielende Festigkeit gegeben, so waren die Erfahrungen, die man vielfach mit dem Versagen der üblichen Therapie gemacht hatte, wohl dazu angetan, die Befürchtung zu rechtfertigen.

Die klinischen Anzeichen, die für erworbene Festigkeit zu sprechen schienen, lassen sich kurz zusammenfassen:

Das angewandte Mittel ist in seiner gewöhnlichen Dosis nicht mehr wirksam. Man muß folglich die Dosen steigern, um einen günstigen Erfolg weiter zu erreichen; bald aber versagt auch die höhere Dosis, man muß noch weiter gehen, bis schließlich eine weitere Steigerung der Dosen ohne Schädigung des Kranken nicht mehr möglich ist. Solche Fälle, wo das Mittel in gewöhnlicher Dosis nicht mehr half, wo immer neue Rezidive, besonders frühe, *während* der Behandlung auftraten, waren besonders beim *Hg* keine Seltenheit.

Dennoch ist, wie wir sehen werden, diese Erscheinung nicht als Immunität der Spirochäten gegen Hg aufzufassen, sondern läßt sich viel eher mit dem Versagen der Sterilisation sporenhaltiger Bakterien bei 100° vergleichen, die zur Abtötung einer Temperatur von min-

destens 110° bedürfen. Wie man sich in diesem Falle durch die fraktionierte Sterilisation hilft, d. h. dadurch, daß man die frischen Auskeimungen durch mehrmaliges Erhitzen auf niedrigere keim-, aber nicht sporentötende Temperaturen abtötet, so schafft man auch beim Versagen der gewöhnlichen Quecksilbertherapie Abhilfe, indem man sich nicht mit einmaliger Behandlung begnügt, sondern die Applikation der bewußt zu kleinen Dosen wiederholt (intermittierende Behandlung).

Nun gibt es aber Fälle, in denen durch Hg eine Heilung überhaupt nicht zu erzielen ist, wo trotz der oben angegebenen Hilfsmittel ein Rezidiv dem anderen folgt oder nach anscheinender Heilung die Krankheit nach Jahren wieder aufflackert. Solche Fälle, die vor Einführung des Salvarsans in die Therapie häufig zur Beobachtung kamen, waren es, die an die Möglichkeit einer erworbenen Resistenz der Syphilisspirochäten gegen Hg denken ließen.

Nach den Ergebnissen der neueren Forschung aber ist die Möglichkeit einer Hg-Festigkeit der Spirochaeta pallida als unbedingt widerlegt zu betrachten. Haben doch Versuche ergeben, daß das Hg die Spirochäten in der syphilitischen Eruption überhaupt nicht angreift, sondern nur imstande ist, den Körper zu erhöhter Abwehrtätigkeit anzuregen und instand zu setzen.

Bedeutungsvoll hierzu erscheinen die Versuche von *Lomholt* und *Kismeyer*. Diese stellten auf Grund eingehender Untersuchungen fest, daß der Hg-Gehalt des Blutes auf der Höhe einer Kur nur 1—3 mg Hg pro Liter beträgt. Sie stellten sich nun, um den Blutverhältnissen möglichst nahe zu kommen, Substrate aus Ascitesflüssigkeit und Bouillon her und versetzten eine Anzahl Gläser dieser Flüssigkeit mit 5, 10, 20, 30 und 40 mg $HgCl_2$. 5 Gläser jeder dieser Lösungen wurden mit Spirochäten in Reinkultur besät. Nach 5 Tagen wurde in den 15 Gläsern mit den schwächsten Konzentrationen (also bis 20 mg) reichliches Wachstum der Spirochäten festgestellt.

Wenn man auch natürlich die Verhältnisse in vitro nicht ohne weiteres auf die im Körper übertragen darf, so müßte doch eine Sterilisation in vitro durch eine Sublimatlösung, die ein Vielfaches der im Körper herrschenden Hg-Konzentration darstellt, bei einer elektiv spirilloziden Wirkung des Hg anders aussehen.

Die Wirkung des Hg im Körper behandelt die Arbeit von *M. Stejskal* „Spirochäten und Antiluetica“. Hier wird festgestellt, daß es auch bei intensivster Hg-Behandlung und bei den verschiedensten Applikationsweisen nur vereinzelt gelang, die syphilitischen Efflorescenzen spirochätenfrei zu bekommen. Wohl aber gelang es in vielen Fällen, eine deutliche Besserung der *Symptome* mehr oder minder schnell herbeizuführen, doch hörte der Spirochätennachweis erst auf mit der Überhäutung der Efflorescenz.

Nach *Fritz Lesser* stellten *Franz* und *Ferdinand Blumenthal, Tomasczewski* u. a. fest, „daß die Merkurialien beim Kaninchen gegen die Syphilisspirochäte nur Geringes leisten, und daß die Tiere, die wirksame Dosen erhielten, an Hg-Vergiftung starben“. Die Folgerung *Lessers* lautet, daß das Hg kein spirochätentötendes Mittel sei wegen seiner zu stark organotropen Wirkung.

Scholtz und *Kelch* kamen auf Grund eingehender Untersuchungen und Versuche gleichfalls zu dem Resultat, daß eine *direkte* Abtötung der Spirochäten durch das Hg nicht in Frage komme, wohl aber meinen sie, daß das schließlich oft erzielte Verschwinden der Erreger auf *indirektem* Wege zustande komme, nämlich so, daß das Hg die Toxine der Spirochäten unschädlich mache. Durch deren Wegfall gingen dann erstens die Krankheitserscheinungen zurück, und zweitens werde das ausgeheilte Gewebe instand gesetzt, sich gegen die „waffenlosen“ Spirochäten erfolgreicher zu wehren, und somit wenigstens die übermäßige Wucherung zu unterdrücken.

Mag diese letztere Hypothese nun richtig sein oder nicht, das Wichtige für unsere Untersuchung ist, daß auch diese Autoren auf Grund ihrer am Menschen angestellten Untersuchungen zu dem Resultat kommen, daß das Hg in den üblichen therapeutischen Dosen und sogar darüber hinaus nicht direkt spirillozid wirkt.

Von diesem Gesichtspunkte aus betrachtet, verliert auch die Mitteilung von *Launoix* und *Levaditi* an Wichtigkeit, die behaupten, es sei ihnen bei derHg-Behandlung experimentell erzeugter Kaninchensyphilis gelungen, Hg-feste Spirochätenstämme zu erzielen.

Wenn die genannten Autoren sagen: „Lorsque, chez les animaux traités et prèsque guéris, les spirochètes échappent à l'action stérilisante du mercure et engendrent des récidives, ces spirochètes peuvent devenir réfractaires“, so fügt sich das den bisherigen Ausführungen durchaus harmonisch an, nur mit der Einschränkung, daß die Spirochäten nicht erst gegen das Hg refraktär zu werden brauchten, sondern von Anfang an durch dasselbe gar nicht angegriffen wurden.

Die Folgerung, die wir daraus ziehen können, liegt auf der Hand: *Beeinflußt das Hg die Spirochäten nicht, so ist auch keine Möglichkeit vorhanden, daß die Spirochäten Hg-fest werden können.*

Ganz anders liegen die Verhältnisse beim Salvarsan, an dessen spirillozider Wirkung kein Zweifel sein kann. Zwar gelingt es auch bei diesem Mittel nicht, durch Einverleibung einer einzigen Heildosis alle im Körper befindlichen Spirochäten abzutöten, aber man kommt zum Ziele, wenn man analog dem oben angeführten Beispiel von der fraktionierten Sterilisation an Stelle der einen großen Dosis viele kleine gibt. Wäre die Möglichkeit einer erwerbbaren Gewöhnung der Spirochäten an Arsen vorhanden, so ist klar, daß sie auf diesem Wege, durch häufige Applikation kleiner Dosen, am leichtesten eintreten könnte.

Liegt nun diese Möglichkeit vor?

Ziehen wir zum Vergleich die bekannteste Art der Arzneifestigkeit heran, nämlich die Chininresistenz bei Malaria. *Ziemann* faßt dieses Problem in folgende 2 Fragen zusammen:

1. Kann der menschliche Organismus unter gewissen Umständen selber an das Chinin gewöhnt werden, so daß schließlich eine mangelhafte Wirkung des Chinins resultiert?

2. Sind die Parasiten in chininresistenten Fällen selber gegen das Chinin resistent oder nicht?

Die Hypothese *Teichmanns*, daß in resistenten Fällen das Chinin im Organismus anders abgebaut werde als in nicht resistenten Fällen, hat sich nicht bestätigen

lassen. Dennoch scheint es, als ob der Organismus an dem Zustandekommen der Resistenz beteiligt sei, und zwar in dem Sinne, daß in gewissen Fällen die eigenen Immunkräfte des Körpers versagen. Nach *Ziemanns* Beobachtungen handelt es sich in solchen Fällen immer um kranke, anämische oder stark unterernährte Individuen. *Ziemann* schließt seine Betrachtung über diesen Punkt mit den Worten: „Am klarsten wird wohl das Problem so gefaßt, daß die Bildung der allgemeinen Schutzkräfte des Organismus in hohem Maße abhängig von der Ernährung ist, während die spezifischen Schutzkräfte vom Organismus als spezifische Reaktionsprodukte gegenüber den Krankheitserregern gebildet werden, auch evtl. unabhängig von der Ernährung."

Die Möglichkeit einer durch ungenügende Behandlung erwerbbaren Chininresistenz der Plasmodien lehnt *Ziemann* unter Berufung auf die Vererbungslehre ab, da solche festgewordenen Erreger Modifikationen darstellen würden, die nach der Vererbungslehre nicht vererbbar sind. Höchstens können ungeschlechtliche Gameten, die Bastardformen zwischen chininresistent gewordenen und nicht resistenten Parasiten darstellen, in dem Kampfe zwischen den Immunkräften des Organismus und den Toxinen der Parasiten eine Art Schlummerdasein führen, solange bis durch Minderung der Immunkräfte die Parasiten wieder die Oberhand gewinnen und es zum Rezidiv kommt.

Kehren wir nunmehr zur Syphilis zurück.

Wie eingangs erwähnt, stammt der Gedanke, daß die Spirochaeta pallida gegen Arsen resistent werden könne, aus den Erfahrungen, die man aus dem Verhalten der Trypanosomen gegen Arsen gewonnen hat. Kann man nun diese Verhältnisse ohne weiteres auf die Spirochäte übertragen?

Stargardt legt in seiner Arbeit „Syphilis und Trypanosomiasis" ausführlich dar, wie diese beiden Krankheiten sich in klinischer und pathologisch-anatomischer Beziehung ähneln, ja wie sie sogar direkte Übereinstimmungen zeigen. Über die biologischen Verhältnisse der Trypanosomen und Spirochäten sagt er dagegen nichts. Hierauf fußend schrieb *Stühmer* seine Arbeit „Die Abgrenzung der I. von der II. Krankheitsperiode der Syphilis auf Grund experimenteller Trypanosomenstudien", indem er seine Versuche an Nagana-Kaninchen anstellte und die Resultate auf die Syphilis übertrug. Wir führen diese letztere Arbeit als Beispiel dafür an, als wie weitgehend die Übereinstimmung zwischen Trypanosomen und Spirochäten betrachtet wird, und daß es leicht erklärlich ist, wenn viele geneigt sind, die für Trypanosomen bewiesene Arsenfestigkeit ohne weiteres auch den Spirochäten zuzuschreiben.

Ganz so einfach liegt aber die Sache wohl doch nicht. *Gonder* in seiner 1912 erschienen Arbeit „Können Spirochäten arsenfest werden?" führt den Beweis, daß die Verhältnisse bei der Spirochäte doch anders liegen als bei den Trypanosomen.

Gonder geht zunächst darauf ein, daß sich die beiden in Frage stehenden Gattungen sowohl in morphologischer als in biologischer Beziehung durchaus voneinander unterscheiden, und zwar in dem Maße, daß kaum eine engere Verwandtschaft zwischen ihnen aufrechterhalten werden kann. Unter diesen Umständen erscheint es selbstverständlich, wenn sie sich auch chemotherapeutisch nicht ganz übereinstimmend verhalten.

Er prüfte nun in eignen Versuchen zunächst die Frage der Arsenfestigkeit bei den Trypanosomen nach und kam zum gleichen Resultate wie *Ehrlich* u. a., näm

lich, daß Trypanosomen *leicht* arsenfest gezüchtet werden können, und daß die festgewordenen Stämme diese Eigenschaft behalten und vererben.

Für die Spirochäten fand er, daß eine Festigkeit gegen Arsen gleichfalls zu erzielen war, und zwar bei Spir. gallinarum und Spir. recurrentis. Über die Arsenfestigkeit der Spir. pallida stellte er keine direkten Versuche an, sondern begnügte sich mit den Schlüssen, die er aus dem Verhalten der anderen zog.

Die Arsenfestigkeit, die er bei den Spirochäten erzielte, unterschied sich aber in einem Punkte wesentlich von der der Trypanosomen, nämlich darin, daß sie *äußerst schwer zu erzielen* war. Wir zitieren: „Es stellte sich dabei heraus, daß auch bei den Spironemen eine Arsenfestigkeit erzielt werden kann. Allerdings muß hier ganz besonders hervorgehoben werden, daß diese Tatsache absolut keine praktische Bedeutung besitzt und der mühevolle Weg und die Zeitaufwendung in gar keinem Verhältnis stehen zu dem einfachen Weg, arsenfeste Trypanosomen zu erlangen."

Die Resultate der *Gonder*schen Untersuchungen waren kurz zusammengefaßt folgende:

Die Dosis tolerata des Salvarsans für eine Maus beträgt nach *Hata* 1 ccm einer Lösung 1 : 300 pro 20 g Gewicht, die Dosis curativa für eine mit Recurrens infizierte Maus dagegen 1 ccm einer Lösung 1 : 800 pro 20 g Gewicht. Um Festigkeit zu erzielen, war es notwendig, mit einer Verdünnung von 1 : 3500 bis 1 : 4500 zu beginnen, die erst durch 100 Passagen auf die toxische Dosis von 1 : 240 gesteigert werden konnte.

Noch schwieriger war die Erzielung der Arsenfestigkeit bei der Hühnerspirillose. Während die Dosis tolerata des Salvarsans bei Hühnern 0,25 pro kg Körpergewicht beträgt, liegt hier die Dosis curativa bei 0,0025. Nach 100 Passagen wurde die Dosis curativa nur erst um das Zehnfache übertroffen, d. h. die Spirillen wurden erst von einer über 0,02 liegenden Dosis abgetötet. Erst nach 190 Passagen war Festigkeit erreicht.

Nehmen wir nun an, daß die Syphilisspirochäte sich ebenso verhält wie Recurrens- und Hühnerspirochäte, so müssen wir folgern, daß es eine Arsenfestigkeit zwar gibt, daß sie aber praktisch nicht in Betracht kommt. Denn ein Vorgehen mit so kleinen Dosen und eine so lang fortgesetzte Behandlung bei so geringer Steigerung der Dosen ist in der Therapie ausgeschlossen.

Auch die Beobachtungen von *M. Marguliès*, die in ihrem Vortrage „Wirkung ungenügender Dosen 606 im Tierversuche" angibt, daß es ihr in 7 Monaten nicht gelungen sei, durch wiederholte Einspritzung von Dosen, die 10—15 mal kleiner waren als die übliche Heildosis, arsenfeste Stämme der Pallida zu erzeugen, unterstützen diese Annahme.

Zusammenfassend möchten wir aus dem bisher Gesagten die Folgerung ziehen: *Eine Arsenfestigkeit der Spirochaeta pallida ist bisher nicht bewiesen, aber durch die an anderen Spirochäten im Tierversuch gemachten Erfahrungen als nicht unmöglich zu bezeichnen, nur kann diese Arsenfestigkeit nicht durch die übliche Salvarsantherapie erzielt werden, ist somit praktisch ohne Bedeutung.*

Die am Menschen gemachten Erfahrungen widersprechen dieser These nicht. *Lutz* (Zur Kenntnis der gegen Salvarsan resistenten Syphilis) beschreibt aus der dermatologischen Klinik in Basel folgende 2 Fälle:

Der 1., ein 27 Jahre alter Mann ging an einer während der Behandlung entstandenen Meningitis luetica zugrunde, es handelte sich also hier um einen besonders

lokalisierten, bis zum letalen Ende unbeeinflußbaren Herd. Trotzdem ist keine Ursache vorhanden, diese Unbeeinflußbarkeit auf eine Arzneifestigkeit der Spirochäten zurückzuführen, denn, wie schon *Nonne* dargelegt hat, verhält sich gerade die Meningitis syphilitica häufig gegen jede Behandlung refraktär, nicht nur gegen Salvarsan, sondern auch gegen Quecksilber und Jodkali.

Im 2. Falle handelte es sich um einen 24 Jahre alten Mann, der während der Behandlung dauernd neue Rezidive bekam, bis schließlich unter Silbersalvarsan doch Heilung eintrat. Das Interessante an diesem 2. Falle ist folgendes: Es wurden in der gleichen Klinik behandelt:

1. Das Mädchen, an dem sich der Pat. infiziert hatte;
2. Die Braut des Pat., von diesem infiziert;
3. Ein zweiter Mann, ebenfalls von dem Mädchen unter 1. infiziert.

Diese 3 Patienten reagierten prompt auf Salvarsan und wurden durch die übliche Therapie geheilt. Man wird also in diesem Falle kaum der Resistenz der Spirochäten gegen Salvarsan die Schuld an der protrahierten Heilung geben können, da ja zur Festigkeit auch die Vererbbarkeit und Übertragbarkeit gehört. Da alle 4 Patienten mit demselben Stamm infiziert waren, so hätten sich auch bei allen vieren die Spirochäten in gleicher Weise refraktär verhalten müssen.

Auch der Theorie von der Übertragbarkeit einer erhöhten Widerstandsfähigkeit durch die ungeschlechtlichen Bastardzwischenformen widerspricht dieser Fall:

Lutz stellt sich auf den Standpunkt *Ehrlichs*, daß das Salvarsan an der Spirochäte selbst angreife, also ein parasitotropes Mittel sei. Es müsse freilich, meint er, auch eine organotrope Komponente dabei sein, da dem Körper die Aufgabe zufalle, das Salvarsan, das im Organismus viel zu stark verdünnt sei, in eine avide Form überzuführen und so instand zu setzen, die Spirochäten wirksam zu treffen. Wenn hier also das Arsen versage, so liege die Schuld nicht an den Spirochäten sondern im Organismus.

Diese Erklärung scheidet die Arsenfestigkeit ganz aus. Mag die Bedeutung, die der organotropen Komponente darin zugeschrieben wird, auch vielleicht überschätzt sein, etwas Wahres liegt jedenfalls darin. Die organotrope Komponente spielt bei der spirilloziden Wirkung des Salvarsans zweifellos eine Rolle, wofür ja auch die Erfahrung spricht, daß interkurrentes Fieber die Salvarsanwirkung verstärkt. Worauf es zurückzuführen sein mag, daß bei manchen Patienten die unterstützende Wirkung des Organismus versagt, ist bis jetzt nicht zu sagen. Dem allgemeinen Körperstatus eine Rolle dabei zuzuschreiben, wie es *Ziemann* beim Versagen des Chinins bei der Malaria tut, geht jedenfalls nicht an. Immerhin mögen aber durch irgendwelche chemischen Verhältnisse, die sich bis heute unserer Kenntnis entziehen, die natürlichen Immunkräfte des Organismus bei manchen Individuen anders reagieren. Mag das der Grund des Versagens der Salvarsanwirkung bei einem Teil der Fälle sein, so reicht doch diese Erklärung nicht für Fälle aus, wo ein Teil der Erscheinungen abheilt, ein anderer dagegen unbeeinflußt bleibt, wie in dem ersten Falle von *Lutz*. Hier muß der Grund ohne Zweifel anderswo liegen. Wenn wir die Literatur durchgehen, finden wir, daß es sich bei solchem völligen Versagen meist um Fälle von Erkrankungen im Bereiche des Zentralnervensystems handelt. Auch die progressive Paralyse, die ja als zweifellos syphili-

tische Erkrankung nach der heutigen Ansicht fast aller Autoren durch Salvarsan nicht beeinflußbar ist, gehört hierher. Um uns diese Erscheinung zu erklären, müssen wir annehmen, daß aus irgendeinem Grunde, sei es durch die anatomischen Verhältnisse oder durch den Chemismus der in Frage kommenden Zellen bedingt, das Salvarsan die Erreger dort nicht trifft.

Zum Schlusse sei noch kurz der von *Fantl* aufgestellten Behauptung gedacht, daß die Behandlung mit Hg die Spirochäten gegen das Salvarsan widerstandsfähiger mache und ihre Lebensdauer verlängere.

Durch die eingehenden Untersuchungen von *Rubin* und *v. Szentkiralyi* hat sich diese Annahme *Fantls* nicht bestätigen lassen, vielmehr fanden die genannten Autoren, daß die Lebensdauer der Spirochäten sich bei vorangegangener Hg-Behandlung nicht anders verhielt als bei reiner Salvarsanbehandlung, und daß bei der Behandlung nach *Linser*, die mit Einverleibung von Neosalvarsan + Sublimat begonnen wird, die spirillozide Wirkung sogar auffallend stark war.

Literatur.

P. Ehrlich, Chemotherapeutische Trypanosomenstudien. Verhandl. d. Berl. med. Ges. 1907, Bd. II. — *Ehrlich* und *Hata*, Die experimentelle Chemotherapie der Spirillosen, Berlin, Jul. Springer. — *Fantl*, Zur Frage der Giftfestigkeit der Spirochäten. Dermatol. Wochenschr. 1920. — *W. Fischer*, Über die Veränderungen der klinischen Formen der Syphilis usw. Dermatol. Wochenschr. Bd. **69**. — *Frei*, Zur Wirkung des Salvarsans auf die Spirochaeta pallida. Archiv Bd. **134**. — *Gonder*, Untersuchungen arzneifester Mikroorganismen. Zentralbl. f. Bakteriol., Parasitenk. u. Infektionskrankh., Abt. I, Orig. 1912. — *Gonder*, Können Spironemen arsenfest werden? Zentralbl. f. Bakteriol. 1912. — *Gonder*, Experimentelle Studien über Spironema gallinarum und recurrentis. Zeitschr. f. Immunitätsforsch. u. exp. Therapie, Orig. 1914. — *Kreibich*, Zur Wirkung des Quecksilbers. Archiv Bd. **86**. — *Launoix* und *Levaditi*, Comptes rendues de la soc. de biol. 1912, S. 653. — *Fritz Lesser*, Die Selbstheilung der Syphilis. Berl. klin. Wochenschr. 1921. — *W. Loewenstein*, Zur Frage der Syphilisrezidive nach Salvarsan und Neosalvarsan. Dermatol. Zeitschr. Bd. **32**. — *Lomholt* und *Kismeyer*, Zur Wirkung des Quecksilbers auf Syphilis. Münch. med. Wochenschr. 1917. — *Lutz*, Zur Kenntnis der gegen Salvarsan refraktären Syphilis. Schweiz. med. Wochenschr. 1920. — *Margulies*, Wirkung ungenügender Dosen 606 im Tierversuche. Verhandl. d. Ges. dtsch. Naturforscher u. Ärzte 1910. — *Menze*, Über luetische Rezidivexantheme usw. Münch. med. Wochenschr. 1921. — *Rubin* und *v. Szentkiralyi*, Experimentelle Untersuchungen über die Lebensdauer der Spirochaeta pallida usw. Dermatol. Wochenschr. 1922. — *Scholtz* und *Kelch*, Über den Einfluß von Quecksilber und Salvarsan auf die Spirochätenentwicklung im menschlichen Körper. Archiv Bd. **123**. — *M. Steyskal*, Spirochäten und Antiluetica. Dermatol. Wochenschr. Bd. **69**. — *Stühmer*, Soll man bei fraglichen Geschwüren der Geschlechtsteile eine prophylaktische antiluetische Kur einleiten? Dtsch. med. Wochenschr. 1918. — *Stühmer*, Die Abgrenzung der I. von der II. Krankheitsperiode bei der Syphilis usw. Dtsch. med. Wochenschr. 1921. — *Teichmann*, Die Empfindlichkeit von Naganastämmen gegen Arsen und Antimon. Biochem. Zeitschr. Bd. **81**. — *Teichmann*, Klinische und experimentelle Studien über die Chiningewöhnung des menschlichen Körpers usw. Dtsch. med. Wochenschr. 1917. — *Ziemann*, Über wichtigere Probleme der modernen Malariaforschung. Berl. klin. Wochenschr. 1920. — *Ziemann*, Zum Problem der Resistenz der Syphilisspirochäten und der Krankheitserreger überhaupt. Dtsch. med. Wochenschrift 1921.

(Aus der Prager deutschen Ohrenklinik Prof. *O. Piffl* und der Psychiatrischen Universitätsklinik Prof. *O. Pötzl* in Prag.)

Über Blasenbildung bei organischen Nervenkrankheiten.

Von

Dr. Bruno Fischer,

Assistent der Psychiatrischen Klinik Prag.

Mit 3 Textabbildungen.

(Eingegangen am 17. Juni 1923.)

Unmittelbar nach einer von *Piffl* auf translabyrinthärem Wege von der hinteren Schädelgrube aus vorgenommenen Exstirpation eines rechtsseitigen Acusticustumors traten bei einer ca. 30jährigen Pat. Hautveränderungen auf, die den Zusammenhang von Hautaffektionen mit Läsionen des zentralen Nervensystems unzweideutig kundtun und mir darum erwähnenswert erscheinen.

24 Stunden nach der Operation begann Pat. über heftige Schmerzen am linken Fußrücken zu klagen, die Haut hob sich in wenigen Stunden etwa in der Größe eines Fünfkronen- oder Fünfmarkstückes blasenförmig von der Grundlage ab, fast gleichzeitig traten eine etwa faustgroße Blase über der rechten Ferse, zwei ca. pflaumengroße Blasen über dem linken Fußgewölbe (Abb. 1), ferner im Bereiche des rechten Mundwinkels (Abb. 2) eine bläschenförmige Affektion (Herpes facialis) hinzu, die insgesamt eine Tendenz zu allmählicher Ausbreitung zeigten. Insbesondere die Blase über der rechten Ferse gewann im Laufe einer Woche die Ausdehnung einer Männerfaust und zog sich sowohl über den medialen wie lateralen Rand des Fußes hinaus. Daneben zeigten sich unter den allerersten Symptomen rasch vorübergehende fleckenartige Rötungen über den Grundgelenken der Finger der linken Hand, und zuletzt waren unterhalb der kleinen Zehe eine etwa kirschgroße Blase, sowie über dem lateralen Fußrand eine ebenso große fleckenartige Rötung zu sehen. Die Körpertemperatur der Pat., die sich nach der Operation verhältnismäßig sehr wohl fühlte, ging während der ganzen Zeit nicht über 38° hinaus, es fand sich kein Eiweiß, kein Zucker im Harn, auch war keine Pupillendifferenz, keine übermäßige Schweiß-, Tränen- oder Speichelsekretion vorhanden. Die Sensibilität war intakt. Während die Blasen über den Fußsohlen nach Entleerung eines vollständig klaren, gelblichen Inhalts eine Tendenz zu rascher Ausheilung hatten, zeigte die Blase auf dem Fußrücken eine allmählich unter die Sehnen gehende Nekrose, die die Beweglichkeit des linken Fußes stark behinderte und heftige Schmerzen verursachte.

Es kann in diesem Falle keinem Zweifel unterliegen, daß die hier aufgetretenen Hautveränderungen cerebralen Ursprungs sind, zumal 1. ein unmittelbarer Zusammenhang mit dem chirurgischen Eingriff im Gehirn besteht, 2. die vorhandenen Blasen- und Herpesbildungen auf Grund unserer bisherigen Erfahrungen von vornherein trophische

Störungen darstellen, die mit dem Nervensystem in eine gewisse Beziehung gebracht werden können; 3. kann jede andere Erkrankungsform der Haut ausgeschlossen werden, auch kommt ein toxischer, medikamentöser Einfluß — die Patientin bekam 2 Tage vor der

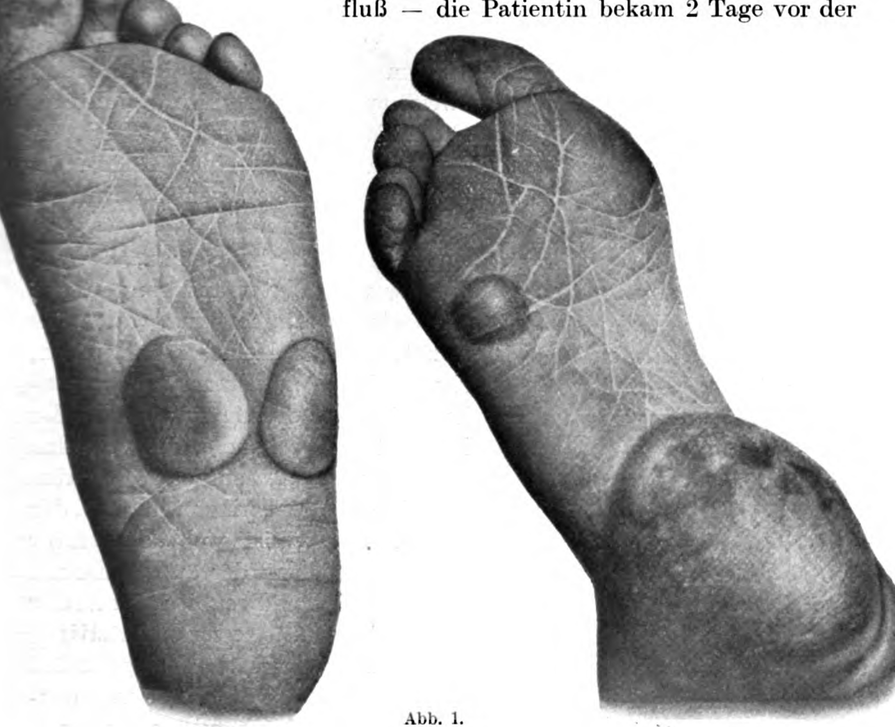


Abb. 1.

Operation geringe Mengen von Morphium, Calcium, chloratum, Urotropin und Digalen — kaum in Frage.

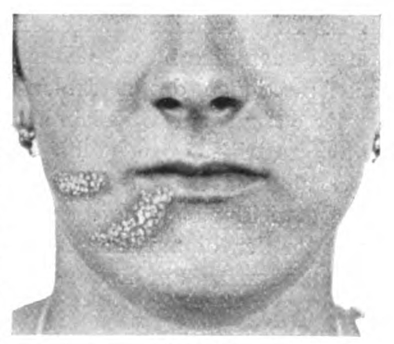


Abb. 2.

Schließlich ist durch die Tierexperimente von *Karplus* und *Kreidl* bekannt, daß in der Gegend der Zwischenhirnbasis ein von der Hirnrinde unabhängiges Zentrum für den Halssympathicus anzunehmen ist, dessen Einfluß auf die Hirnzirkulation jedoch noch nicht feststeht, bei dessen Reizung Schweiß-, Tränen- und Speichelsekretion, namentlich Vasoconstriction auftritt; auch thermische Funktionen (Wärmebildungszentrum Ott, Wärmeregulierungszentrum Bechterew) wurden in dieses Gebiet verlegt.

Interessant ist in dieser Hinsicht die Beobachtung, die *Pötzl* gelegentlich einer Diskussion zur translabyrinthären Exstirpation von Acusticustumoren erwähnte, daß unmittelbar nach einer derartigen Operation eines Acusticustumors die Pat. in beiden Armen ein plötzlich einschießendes Wärmegefühl verspürte, das gleichzeitig von dem Gefühl, als würden beide Arme emporgehoben, begleitet war, Beobachtungen, die sich gleichfalls auf zentrale Reizerscheinungen in dieser Gegend beziehen können.

Auffällig ist es nun, daß bei einem derartigen von der hinteren Schädelgrube gegen Pons und teilweise auch Zwischenhirn gerichteten operativen Eingriff derartige Hautschädigungen aufgetreten sind, die demnach mit diesem erwähnten Zentrum oder mit einer Läsion der vegetativen Bahnen der Brückenhaube in einen gewissen Zusammenhang zu bringen sind.

Abgesehen von einer genaueren Lokalisation im Gehirn, beweist dieser Fall den direkten Zusammenhang von Hautveränderungen mit Vorgängen im Zentralnervensystem, ein Zusammenhang, auf den insbesondere *Kreibich* hingewiesen hat, der die Meinung ausspricht, daß es sich bei der neurotischen Hautgangrän bzw. derartigen Blasenbildungen offenbar um funktionelle Reizungen des Sympathicus oder vasomotorische, zentral bedingte Reizphänomene handle, die von den verschiedensten Stellen des Zentralnervensystems ausgelöst werden können, wie dies auch *Lieben* und *Sobotka* tierexperimentell von der Großhirnrinde aus bestätigen konnten. *Gudden* ist wohl als erster mit Nachdruck für die Auffassung eingetreten, daß der äußere Druck das wichtigste Moment bei der Entstehung des Decubitus und der Blasen darstellt; es ist nun zweifellos richtig, daß, je besser und häufiger man die Kranken unterlegt, je weicher und schonender sie gebettet sind, je besser man die Polster und dadurch auch die Haut vor zersetztem Urin schützt, desto seltener eine derartige Hautgangrän entsteht. Aber trotzdem muß bei den Ursachen dieser trophischen Störungen auch eine nervöse Komponente mitbeteiligt sein, weil er gerade bei Affektionen des zentralen Nervensystems, insbesondere bei der Paralyse und bei Querschnittsläsionen des Rückenmarks, so regelmäßig auftritt, wogegen bei anderen Krankheiten, auch wenn es zu schwerstem Daniederliegen kommt, der Druckbrand nur relativ selten zur Entwicklung gelangt.

Unter den organischen Nervenkrankheiten wurden bisher derartige Blasenbildungen am häufigsten bei der progressiven Paralyse beobachtet.

Kreibich berichtet darüber, auch *Zahn* schildert an einer Reihe von Fällen die „akuten Hautablösungen bei progressiver Paralyse“. Insbesondere hat *Oskar Fischer* in neuerer Zeit an einem Material von ca. 300 Paralytikern diesen trophischen Störungen größere Aufmerksamkeit geschenkt. Nach seiner Statistik ist diese Hautveränderung verhältnismäßig selten, sie war nur in 1,5% der Fälle zu beobachten und ist charakterisiert durch das akute Auftreten von gruppenweisen

mit seröser, wiederholt steril befundener Flüssigkeit gefüllten Blasen, die sich meist an den Enden der Extremitäten lokalisieren und gewöhnlich nach Anfällen auftreten; häufig sind sie ein Zeichen des nahen Todes.

Infektiöse Ursachen kommen als ätiologische Momente nicht in Betracht. Das plötzliche Auftreten an verschiedenen Stellen spricht gegen eine traumatische Ätiologie, besonders aber auch der Umstand, daß bei einem Paralytiker die Blasen nach linksseitigen Anfällen nur an der linken Hand zur Ausbildung gelangten. Dabei muß hervorgehoben werden, daß die Sensibilität intakt war. In einem andern Fall war die Abhängigkeit von mechanischen Insulten ganz evident; bei einem schwer verblödeten Kranken sind im Anschluß an Anfälle Blasen an den Fersen, an der Außenseite der Füße und den Trochantern aufgeschossen, überdies aber auch eine Reihe kleinerer Blasen am Oberschenkel, und zwar an den Stellen, wo der Kranke seine krallenartig steifen Finger anzulegen pflegte. Auch andere indifferente Hautreize können ähnliche Blasenbildungen hervorrufen; so hatte sich ein Fall von *Oskar Fischer*, ein rüstiger, wenig verblödeter Paralytiker, wegen Juckens (leichtes Sommerekzem) mit einem Migränestift den Finger eingerieben und bekam über Nacht an den Seitenflächen der Finger eine ausgebreitete bullöse Hautablösung, die schnell ausheilte.

Alle diese Beobachtungen von pemphigusartiger bullöser Hautablösung sprechen dafür, daß gewisse Veränderungen an der Haut vorhanden sein müssen, welche die Widerstandsfähigkeit beeinträchtigen. Da die geringsten, sonst unschädlichen, gelegentlich minimalsten äußeren Einwirkungen, die nicht selten vollständig fehlen können, zu solchen schweren Hautaffektionen führen, muß wohl im Sinne *Kreibichs* das Hauptgewicht auf „trophische“ Hautveränderungen gelegt werden.

In letzter Zeit beobachtete ich an der Psychiatrischen Klinik bei 2 Fällen derartige trophische Störungen; zunächst bei einem Falle von seniler Demenz eine Blaseneruption vorwiegend der linken Körperhälfte, die insbesondere über der Glutäalgegend, dem linken Vorderarm und den Mittel- und Endgelenken des 3. bis 5. Fingers (Streckseite) lokalisiert waren. Es handelte sich um eine 75jährige Frau, die neben ihren senilen Ausfallserscheinungen nächtliche halluzinatorische Erregungszustände hatte, wegen derer sie interniert werden mußte. 14 Tage nach ihrer Internierung begann sie hoch zu fiebern, zeigte ein cyanotisches Gesicht, hochgradige Atemnot, verfiel sichtlich und zeigte die letzten 7 Tage vor ihrem Tode die erwähnte, rasch zunehmende Blasenbildung am Körper. Sektionsbefund (Prof. *Ghon*): Hochgradige Atherosklerose der Aorta asc. und des Arcus sowie besonders der Aorta abd. mit zahlreichen atheromatösen Geschwüren. Gänseeigroßer hämorrhagischer Infarkt des rechten Unterlappens, geringgradige Stauungslunge. Chronische Leptomeningitis.

Ein weiterer Fall von Carcinommetastasen Gehirn und Rückenmark, ausgehend von einem Carcinom der linken Mamma, begann neben einer Paraplegie der Beine und Inkontinenz für Harn und Stuhl mit einem Decubitus acutus, der sich nach 14tägiger Bettlägerigkeit der Pat. über der Sakralgegend annähernd symmetrisch entwickelte und rasch verjauchte. 4 Tage vor dem Tode traten Blaseneruptionen auf[1]), die, von unregelmäßiger Gestalt, über der linken Glutäal-

[1]) Von einer Abbildung der Lokalisation der Blasenbildungen wurde in beiden Fällen abgesehen, da sie vorläufig in kein System zu bringen sind, daher belanglos erscheinen.

gegend, der linken Spina superior posterior und anterior lokalisiert waren. Psychisch bot die Kranke kurz vor dem Exitus einen deliranten Zustand, in welchem sie fast vollständig unzugänglich war[1]).

Sektionsbefund (*Ghon*): Primäres kleinnußgroßes Carcinom der linken Mamma, sekundäres Carcinom des Schädeldaches im Bereich des rechten Stirn- und Scheitelbeines, etwa von Kleinhandtellergröße, übergreifend auf die Dura und auf die äußeren Rindenteile der rechten oberen und mittleren Frontalwindung. Der Tumor imponiert auf der Innenfläche des Schädeldaches als runde, überfünfkronenstückgroße pilzförmige Geschwulst von etwas weicher Konsistenz, ihren zentralen Partien haften die Gehirngewebe an; sie war mit dem Frontalhirn verwachsen. Nach gewaltsamer Lösung des Tumors vom Gehirn hinterbleiben oberflächliche, etwa 3—5 mm tiefe Defekte in der Rinde, in der 1. und 2. Frontalwindung, die in diesem Bereiche von der Leptomeninx entblößt ist. Sekundäres Carcinom des Corpus sterni, des 3. und 4. Lendenwirbelkörpers und des 3. Brustwirbeldornfortsatzes, sowie seiner rechten Bogenhälfte mit geringgradiger Kompression des Rückenmarks.

Zwei nahezu symmetrisch liegende erbsengroße Metastasen in den hintersten Markanteilen der Stirnwindungen nach vorne vom Claustrum.

Bei einem Falle von Encephalitis epidemica sah *Oskar Fischer*[2]) derartige trophische Störungen, die mit der Entwicklung eines seichten Decubitus am Sacrum begannen und sich 5 Monate später, kurz vor dem Tode (infolge Sepsis) an allen vorstehenden Knochenpartien der unteren Extremitäten mit Blaseneruptionen, die sich durch primären nekrotischen Zerfall rasch in Decubitalgeschwüre verwandelten, kombinierten. Das Sonderbare an dem Fall lag darin, daß eine Bewegungsstörung der linken Körperhälfte, bestehend in rhythmischen Krämpfen, vorhanden war, welche auf einer Läsion des kontralateralen Zwischenhirns basierte und mit dem Momente des Auftretens einer fiebererzeugenden Erkrankung — Septischwerden des Decubitus — die von der Bewegungsstörung befallene Körperhälfte mit deutlich stärkerer über die ganze Zeit der Erkrankung bestehender Temperaturerhöhung reagierte.

Sektionsbefund: Makroskopisch im Gehirn und Rückenmark nichts Besonderes. Mikroskopisch: Im Rückenmark nichts wesentlich Pathologisches. Gehirn: An der Oblongata und im Pons typische, durchwegs geringgradige perivasculäre Infiltrate, von der Art, wie sie bei der epidemischen Encephalitis bekannt sind; in den Linsenkernen und den Thalami optici wesentlich stärkere perivasculäre Infiltrate, dabei ausgesprochen fleckenweise Entartung der Ganglienzellen mit deutlicher Vermehrung der plasmatischen Glia. Die Veränderung im rechten Thalamus und linken Kern ist deutlich stärker, der Nucleus caudatus und die Hirnrinde frei von entzündlichen und degenerativen Prozessen.

E. Adler[3]) sah gleichfalls ähnliche Blaseneruptionen bei einem Fall von Encephalitis epidemica, die bei subfebriler Temperatur und ohne jede Sensibilitätsstörung unter Auftreten von heftigen Schmerzen in beiden Armen in zwei Schüben über der rechten Handfläche sichtbar wurden und mit keinem Decubitus vergesellschaftet war. Er vermutet in diesem Falle gleichfalls eine Entstehung der trophischen Störungen in der Gegend des Hypothalamus.

Ähnliche Beobachtungen bei cerebralen Prozessen machten unter anderem

---

[1]) Die Untersuchung der Spinalganglien beider Fälle ist im Gange und derzeit noch nicht beendet.

[2]) Vgl. *Oskar Fischer*, Zur Frage des cerebralen und des halbseitigen Fiebers. Zeitschr. f. d. ges. Neurol. u. Psychiatrie 1922, Festschr. A. Pick, S. 139.

[3]) *E. Adler*, Demonstration im Prager Ärzteverein 8. VI. 1923.

Reinhold und *Goldstein*, die nach Gehirnprozessen Ödem mit Blasenbildung auftreten sahen; auch *Schlesinger* hat einen Fall von vorwiegend halbseitiger Blaseneruption bei gleichseitiger Körperlähmung beschrieben.

Auf Grund von anatomisch-histologischen Untersuchungen bezeichnet *Kreibich* für derartige Fälle jene Form als vorherrschend, „welche auf breiteren Flächen mit dilatatorischer Hyperämie beginnt, durch vasomotorisches Ödem des Papillarkörpers und durch auf Reizung folgende schwere Innervationsstörung der Gefäße zu verschiedenen Graden der Nekrose führt. Einmal betrifft die Nekrose nur das Epithel und führt zur kolliquativen Zosterblase (Glutäalgegend), das andere Mal werden breitere Strecken des Epithels und der Cutis nekrotisiert (dilatatorisches Erythem).

Was die Frage einer direkten oder indirekten Schädigung sympathischer Fasern bei der neurotischen Hautgangrän anbelangt, so könnte der eingangs erwähnte Fall vielleicht im Sinne einer direkten Schädigung der Sympathicusbahnen verwertet werden. Demgegenüber sind jedoch in der Literatur Fälle von cerebralen Herderkrankungen mit Decubitus acutus auf derselben Seite und Fälle von halbseitiger Verletzung des Rückenmarks mit Gangrän auf der gesunden Seite bekannt, die dafür sprechen, daß derartige Blasenbildungen vorwiegend auf dem Wege des Reflexes zur Wirksamkeit gelangen. *Kreibich* spricht sich eher für letztere Annahme aus, gibt aber die Möglichkeit zu, daß der Decubitus acutus von vornherein als Zoster gangränosus oder Pemphigus gangränosus auftritt.

(Aus der Deutschen Dermatologischen Klinik in Prag.)

Die Lokalisation.

Von

C. Kreibich.

(Eingegangen am 17. Juni 1923.)

Die folgenden Erörterungen verfolgen den Zweck, die Lokalisation durch Zusammenfassung früherer Beobachtungen auf eine pathogenetische Formel zu bringen. Teilweise ist dieser pathogenetische Grund leicht auffindbar, oft ist er nur Vermutungen und Hypothesen zugänglich. Das bereits ziemlich reiche Material läßt sich etwa in folgende Weise ordnen.

Das bekannte Gesetz von „Lues und Reizung" sagt, eine gereizte Hautstelle wird häufiger von Lues befallen als eine andere, synonym die gereizte Stelle ist überempfindlich, oder in breitester Fassung *sensibilisiert.* Dieser Sensibilisierung (S.) Überempfindlichkeit muß als Gegensatz eine Desensibilisierung (DS.) Unterempfindlichkeit gegenüberstehen. Immer sind dabei gemeint umschriebene lokale Eigenschaften und nicht allgemeine S. Die Ursache der S. kann eine äußere sein, 1. *äußere S.*, kann 2. in der Haut selbst liegen, *kutane S.*, oder kann 3. von innen aus wirken, *innere S.* Die gleiche Einteilung ist bei der Desensibilisierung zu machen.

Sensibilisierung (S).

1. Äußere S. Durch äußere Reizung. Der Vorgang läßt sich experimentell verfolgen. Bei 2 älteren Patienten mit Urticaria recidivans gelang uns gelegentlich folgender einfacher Versuch. Wir legten ein quadratisches Heftpflaster auf die Haut und der nächste Anfall ließ die Stelle unter dem Heftpflaster frei, breitete sich erst vom Pflasterrand ausgehend aus. Umgekehrt wurden Stellen, die tags vorher mit Pflaster bedeckt wurden, vom Anfall stärker befallen, während die Umgebung freiblieb. Der erste Versuch enthält den Grund für die DS., der zweite für die S. und sagt, eine vasomotorische Veränderung verschont eine Stelle, die unter Druck steht, und befällt eine Stelle, die unter Druck gestanden ist. Vasomotorisch lebhafte Haut arbeitet hierin mit großer Feinheit, so daß von einem Erinnerungsvermögen gesprochen werden konnte. Die größte Anzahl der Reizungen ist bedingt durch voraus-

gehende Hyperämie. Da taktile Reize von einer, wenn auch kurzen oder geringen Gefäßreizung beantwortet werden, so erübrigt es sich, zwischen rein taktilen Reizen und solchen, die zur Hyperämie führen, noch weiter zu unterscheiden, hingegen kann ein Unterschied gemacht werden zwischen Reizung, die in fluxionärer, und solcher, die in entzündlicher Hyperämie besteht.

A) *S. aus fluxionärer Hyperämie.* Hierher sind zu rechnen alle kürzer oder länger gedrückten Stellen nach Aufhören des Druckes. Beispiel hierfür ist das aufgelegte und wieder entfernte Pflaster in obigem Experiment, ähnlich das Strumpfband bei Variola, wenn es zur Zeit des Ausbruches der Blattern abgenommen war. Die Haut erinnert sich der früher gedrückten und dann nach Abnahme hyperämisierten Stelle beim Variolaexanthem ebensosehr, wie bei den posthypnotischen Phänomenen, wo Veränderungen an Stellen auftreten, die von einem stumpfen Hölzchen, von einer Münze, usw. gedrückt wurden. Es ist denkbar und mag in alten Krankengeschichten erwähnt sein, daß das Variolaexanthem die Stelle des Strumpfbandes ausläßt, wenn es zur Zeit der Eruption am Körper war, wir werden einen ähnlichen Fall für Jodacne bei der DS. erwähnen. Ähnlich wirkt bei der Variola der Kleiderbund. Auf Fluxion ist auch die häufige Vitiligo entsprechend dem Kleiderbund zurückzuführen, fast nur noch auf taktilen Reiz ohne stärkere Fluxion ist aber die Vitiligo zurückzuführen, die sich längs des herabhängenden Rockbandes ausbildet. Auf Fluxion war ein bläschenförmiges Jodekzem zurückzuführen, das unter den schmalen Bändern einer T-Binde sich ausbreitete. Hierher gehört auch die S. für Ekzem durch den Druck der Wäsche, Schuhriemen, Leibriemen, Bracherium, S. für Hg-Erythem durch ähnliche Gründe. Diese Beispiele sind jedem Kliniker geläufig. Daß Insolation sensibilisiert, sehen wir bei Variola, daß sie auch für toxische Ursachen unbekannter Art sensibilisiert, scheint aus manchen Erythema multiforme hervorzugehen, das wir nach längeren Sonnenbädern in Blasenform an den Streckseiten der Hände, im Gesicht, am Nacken und Hals lokalisiert sahen. Ähnlich wie Variola benützt die Spirochäte die Fluxion, so muß man die verstärkte Roseola und die häufige Reizpapel zwischen der Roseola in der Ellbeuge bei Leuten, welche viel arbeiten, auffassen. Es wäre darnach naheliegend, die gesamte Roseola I auf stärkere Hyperämisierung der Beugeseiten zurückzuführen, und tatsächlich lokalisiert sich auch Variola vorwiegend auf den Beugeseiten, und nicht oder weniger auf den Streckseiten. Da die traumatische Hyperämie der viel mehr gedrückten Streckseiten bei Roseola I nie ausgenützt erscheint, müssen bei der Streckseite andere Momente mitspielen, welche sie weniger sensibilisiert erscheinen lassen. Ein Grund liegt wohl in der stärkeren Hornschichte und ihrem stärkeren Druck auf die Gefäße, dann in einer gewissen Passivität

der Streckseitenlokalisation, in einer leichteren Irritationsmöglichkeit der Beugeseite durch Reibung der Kleider, Seifenwaschung usw., eben wegen der dünneren Hornschicht. Entgegen der Variola ist die gewöhnliche Insolation des Gesichtes für Lues nicht sensibilisierend, wenigstens sehen wir bei Landleuten keine besondere Betonung der Lues an den freien Körperstellen; im Gegensatz ist die S. ungemein stark durch strahlende Ofenwärme, was aus der Lues der Köchinnen, Heizer usw. deutlich hervorgeht. Daß Druck und Hyperämie für Scabies sensibilisiert, wissen wir seit *Hebra*, und es wäre zum Olecranon und Sitzknorren auch die Mamilla der Frauen hinzuzufügen, weil Reiben des Hemdes beim Mamillarekzem junger Mädchen der einzige naheliegende äußere Grund ist. Von der Scabies ausgehend, könnte man die Olecranonefflorescenz der Psoriasis auf Fluxion zurückführen, die Efflorescenzen der Kniescheibe doch wohl nur bei jenen, welche diese Stelle häufig drücken; wo dies nicht der Fall ist, müssen Gründe innerer Sensibilisierung mitspielen, was noch auszuführen sein wird. Ähnliches gilt von dem selteneren Beugeflächentypus der Psoriasis. Hohlhand, Achsel, Nabel, Genitale, Fußsohle sind Orte vermehrter Schweißsekretion, und es sei erwähnt, daß der sezernierte Schweiß als äußerer sensibilisierender Reiz zur Erklärung nicht ausreicht, und daß auch hier an eine innere S zu denken ist, die neben Gefäß- auch die Schweißbahnen betrifft. Ähnliches gilt von der Psoriasis palmaris luetica. Daß äußere Hyperämie sie provozieren kann im Sinne von Lues und Reizung, ist klar, tritt aber deutlicher bei den palmaren Spätsyphiliden in Erscheinung als bei der Psoriasis palmaris II. Diese wird sich dann unter tylotischen Verdickungen finden. Gewöhnlich ist jene aber gleichmäßig auf die Hohlhand verteilt; besteht gleichzeitig Hyperidrosis, so wird eine gleichzeitige Hyperämisierung zur Erklärung ausreichen. Ob sie sich häufiger bei dünner Hornschichte der Hohlhand, aus Gründen wie an der übrigen Beugefläche findet, ist nicht ziffernmäßig erhoben, so daß man einen verläßlichen Lokalisationsgrund für sie heute nicht angeben kann. Psoriasis palmaris luetica tritt meist als Rezidiv auf, woraus mit Wahrscheinlichkeit hervorgeht, daß die erste Roseola sich nicht in der Hohlhand lokalisiert, weil sonst Immunität aus DS. zurückgeblieben wäre, welche ihr Auftreten verhindert hätte. Die S. von Kontaktflächen hat komplexe Gründe. Höhere Temperatur, gesteigerte Schweißsekretion, Reizung durch den Schweiß, stärkere Gefäßinjektion sind hier zusammenwirkend. Das wichtige Moment wird auch hier natürlich die Hyperämie, die Gefäßdilatation sein, die sich bis zur entzündlichen steigern kann und hinüberleitet zur

B) *S. aus Entzündung und ihren Folgezuständen.* Das entscheidende Experiment ist seit langem in der Klinik bekannt. Auflegen eines zur Entzündung führenden Pflasters, Vesicans, und Ausnützung der gesetz-

ten Veränderung z. B. durch Variola, Lues usw. Es sensibilisiert nicht nur die frische Entzündung, sondern noch lange Zeit deren Residuen, Pigmentation, jüngere Narbe, Umgebung einer älteren Narbe usw.

Es darf nicht übersehen werden, daß geringste Kontinuitätstrennung des Epithels, vielleicht sogar die der Hornschicht, sicher die des Rete von Entzündung gefolgt sind, so daß Efflorescenzen in Kratzeffekten durch entzündliche S. bedingt sind, gleichgültig ob es sich um akute infektiöse Exantheme, um Variola, Lues oder nicht infektiöse Erkrankung wie z. B. Psoriasis, Lichen ruber, M. Darier, Ekzem, Dysidrosis, Pityriasis lichenoides, Pemphigus u. a. handelt. Die S. durch Insolation der Nackenhaut für Lues ist, wie erwähnt, selten, weit häufiger liegt der Grund von Reizpapeln bei Frauen in Pediculi capitis, wo das Scheuern einen wohl bereits entzündlichen Reizzustand setzt. Ob bei strahlender Hitze wiederholte Fluxion oder bereits ein gewisser Grad von Entzündung sensibilisierend wirkt, muß dahingestellt bleiben. Entzündlich ist die S., wenn Intertrigo vorhanden ist, wenn gonorrhoisches Sekret, mangelhafte äußere Hygiene die Entzündung unterhält, daraus erklärt sich die Häufung, Wucherung luetischer aber auch nicht luetischer Efflorescenzen, unter welchen wohl das Auswachsen von Warzen zu spitzen Kondylomen (*Wälsch*) am interessantesten ist.

2. *Cutane S.* Durch Veränderungen, die in der Haut selbst gelegen sind. Hierher sind auch Veränderungen zu rechnen, die vielleicht ursprünglich durch äußere Reize entstanden sind, aber unter Mitwirkung der Haut sich in selbständige Hauterkrankung transformiert haben. Aus diesem Grund würden wir z. B. ein sensibilisierendes Ekzem, das artefiziell begonnen, lieber hierherrechnen als zur S. aus traumatischer Entzündung. Diesen Grenzfällen stehen zahlreiche, sicher hierher gehörige Fälle gegenüber, und wäre der Wichtigkeit wegen die Seborrhöe vorauszunehmen. Wir fassen die Reizung bei der Seborrhöe nicht allein durch das aufliegende Sekret bedingt auf, sondern, nach den Befunden am Gefrierschnitt als einen der Haut angehörigen, mit Lipoidexsudation einhergehenden entzündlichen kongestiven Zustand, und als solchen hierhergehörig auf. Die Folgen für die Lues, pustulöses Exanthem am Kopf, Corona veneris, Papel am Nasenwinkel, orbiculäre Exantheme im seborrhoischem Gesicht, sind bekannt. Bekannt sind auch Transformation von Acne vulgaris in Lues. Seborrhöe congestiva sensibilisiert aber auch für Ekzem zum Ekzema seborrhoicum, — gleichmäßige Irritation der Follikel in der Rückenhaut bei seborrhoischen Personen, einen Zustand, den wir als Lichen seborrhoicus bezeichnen, resultiert aus follikulärer kongestiver Seborrhöe und Friktion durch grobe Wäsche. Auch beim Ekzema seborrhoicum am Sternum und zwischen den Schultern dürfte das Hinzutreten eines äußeren Momentes zur sens. Seborrhöe wahrscheinlich sein (Lichen flannelaire). Balanitis, Entzündung des

Nabels sind manchmal in ihrem Wesen nichts anderes als seborrhoischer Intertrigo. Betonte Roseola des Oberkörpers ist viel häufiger auf Wollwäsche als auf Seborrhöe zurückzuführen, und kongestive Follikelseborrhöe sens. auffallenderweise selten für follikuläre, luetische Exantheme, eigentlich so gut wie niemals für Lichen lueticus.

Paretische Zirkulation sens. für Erkrankungen, die eigentlich nur eine Fortwirkung der Parese sind, wie Erfrierung, sens. für *M. Raynaud*, für Sclerodactylie, sens. aber auch für infektiöse Prozesse, insofern sie leichteres Haften des Erregers bedingt. Hierher gehört die Tuberkulose als Folliclis, deren Lokalisation am Ellbogen, am Glutaeus, an den unteren Extremitäten dadurch erklärt wird. Aus gleichen Gründen gehört auch hierher das Erythema induratum Bazin, als Tuberkulose und nicht Tuberkulose, das Erythema nodosum, das Bromoderma. Auf träge Zirkulation um den Follikel führt man Jodacne, Bromacne, vielleicht auch Lichen scrophulosorum zurück. Gewiß wird das ein Moment sein; ob es bei Lichen scrophulosorum das einzige Moment ist, muß vorderhand unbeantwortet bleiben. Lichen lueticus bei Skrofulösen erklärt sich wieder aus dem Gesetz von Lues und Hyperämie aus vorausgehenden und sensibilisierenden Lichen scrophulosorum. Da Jarisch-Herxheimer-Reaktion auch nach Kochsalz, Milchinjektion auftritt, so führen wir sie auch nach Hg und Salvarsan nicht mehr ausschließlich auf Spirochätenzerfall zurück, sie stellt fluxionäre Hyperämie in der entzündlichen luetischen Efflorescenz dar, vergleichbar der Urticaria nach Pflasterwirkung. Tätowierung kommt zwar von außen, wir können aber alte Tätowierungen wie Hauterkrankungen zur cutanen S. rechnen. Sie sens. manchmal in elektiver Weise, wie ein Lichen simplex ausschließlich in einer kunstvollen Tätowierung zeigte. Hier trat zuerst sensible S. auf, jucken führte zum Scheuerungsphänomen. Daß sich Lues in schwarzen Tätowierungen lokalisiert ist bekannt, daß Tätowierungen mit Zinnober gemieden werden, geht aus dem schönen Fall *Dohis* hervor. Naevi, sowohl zellige sowie hyperplastische, sind vielfach Orte cutaner S., am häufigsten tritt *sensible* Reizung im Naevus ein, die zur Neurodermitis, zur Lichenification, zum Lichen striatus, aber auch zu Lichen simplex führt. Man sieht die konsekutiven Hautveränderungen in linearen, in metameral flächenhaften Naevis, im ganzen Naevusbereich, oder nur an den Grenzen auftreten.

Wir haben Lichen urticatus in einem tiefen sensibilierenden Gefäßnaevus, *Wälsch* akutes Ekzem in einem Naevus flammeus lokalisiert. Ähnlich wie Gefäßnaevus sens. Cutis marmorata, so sahen wir einmal ein Ekzem sich in den cyanotischen Partien der Cutis marmorata ausbilden, ein andermal flache Lues gummosa sich darin ausbreiten, auch Roseola II sahen wir in Cutis marmorata lokalisiert, eine Diagnose, die das Vorhandensein einer deutlichen Cutis marmorata zur Voraus-

setzung hat, weil eine Roseola annularis II ähnliche Bilder, wenn auch aus anderen Gründen gibt. Die Fälle sind sehr selten, weil Lues II Cyanose meidet. Es besteht die Möglichkeit, daß einmal eine andere Hauterkrankung sich in der Cutis marmorata lokalisiert, sie wird netzförmig, retikular erscheinen. Prominentere Venen können sens., auch wenn das Jucken nicht von ihnen ausgeht, können zur moniliformen Anordnung führen, ähnlich wie dies *A. Sternberg* für Lichen r. planus und Scheuerungsstreifen ausführt. Der Vitiligorand ist manchmal für Ekzem und für Dermatitis externa sensibilisiert, varicöse Venen, gespannte Atherome sens. zu Neurodermitis, dadurch daß sie Jucken veranlassen. Auch Verbrennungsnarben können für Neurodermitis sens. mehr die Epithelnarben nach III. als die Keloide nach IV. Grad, in einem derartigen Fall, war das Jucken an den Armen ein hochgradiges, über einer Hautvene langer neurodermitischer Streifen, um das Olecranon Andeutung von Netzzeichnung wegen Cutis marmorata, deutliche follikuläre Pigmentation als Ausdruck der Neurodermitis.

3. *Innere Sensibilisierung*; sie wirkt von innen auf die Haut ein; die allgemeine humorale S. soll hier nicht erörtert werden. Bei lokaler S. ist die Verbindung zwischen Innen und Haut wohl vorwiegend im Nerven oder allgemein im angiotrophischen Apparat zu suchen. Bei sensibler S. wird die Entscheidung, ob das Jucken von einer Hautstelle ausgeht oder vom Zentrum in eine Hautstelle projiziert wurde, schwer sein; so könnte evtl. eine Tätowierung jucken aus lokalen Gründen, es kann aber auch zentral erregtes Jucken in die Tätowierung projiziert sein. Das Material läßt sich in folgender Weise gruppieren. *I. S. Durch organische Erkrankungen innerer Organe*. Seit *Head* wissen wir, daß innere Organe ihre Vertretungen in der Haut besitzen, doch geht deren Äußerung selten über Hyperästhesie hinaus, erst in den letzten Jahren hat *Kahane* gezeigt, daß sie sich auch in einer höheren vasomotorischen, galvanischen Erregbarkeit in Form von Erythemen kundgibt. *M. Kahanes* Arbeit (Arch. f. i. M. 1921) leitet aus etwa 10 000 Einzeluntersuchungen zahlreiche Vertretungen ab, und sind seine Untersuchungen für den Dermatologen deshalb von Interesse, weil die Verhältnisse von innen nach außen gesehen sind. Auch er findet den Zoster als Erfolgphänomen innerer Erkrankungen selten, teilt aber im allgemeinen unsere Ansicht, daß der Zoster die Folge einer funktionellen Nervenleistung ist, bei welcher die organische innere Erkrankung den sensiblen afferenten Reiz auslöst. Nach unserer Erfahrung ist Zoster relativ noch am häufigsten nach Ulcus oder Carcinom des Magens und ist es nicht der Tumor selbst, sondern die durch ihn ausgelösten Krisen, welche den Zoster hervorbringen, so kann auch einmal eine Verätzung oder eine tabische Krise einen pathogenetisch verwandten Zoster hervorbringen. Nächsthäufig dürfte Zoster durch Erregung von der Niere,

hauptsächlich nach Nephrolithiasis sein; das Vorkommen ist selten, noch seltener nach Gallensteinkoliken und Kardialgien, Appendicitis. Der Zoster fällt in jene Hautzone, die *Head* als Vertretung des inneren Organes gefunden. Zoster, Decubitus acutus, Sclerodermie, Psoriasis, Blaseneruption, Neurodermitis, M. Darier als Folge organischer wie funktioneller Nervenerkrankungen seien über den Rahmen des Themas hinausgehend nicht weiter erörtert. Es sei hier noch einmal darauf verwiesen, daß neben Fällen, wo sensible und vasomotorische Erregung sich decken, genug andere vorkommen, wo eine weite Unabhängigkeit besteht. Man sieht neurotischen Zoster von eingestoßener Nadel, vom Finger ausgehend auf den Arm übergreifend, desgleichen von Keloiden nach Brandwunden, man sieht Herpes nach intramuskulärer Injektion auf der symmetrischen Seite auftreten, *Kusnitzky* sah von einem Panaritium ausgehend halbseitige Psoriasis auftreten, wir sahen Psoriasis halbseitig verschwinden nach einer Schußverletzung des Nervus brachialis; bei Verbrennungen kommt halbseitige Cutis anserina vor, desgleichen bei Keloiden und umschriebenen Ekzemen. Diese Unabhängigkeit vermehrt vielfach die Schwierigkeiten aus Hautveränderungen, die innere Vertretung zu umgrenzen. Diese Dinge wurden von uns wiederholt anderwärts erörtert, wichtig im Sinne des Themas erscheint die Frage, ob es für infektiöse Prozesse eine innere S. gibt. Bei Tbk. fehlt sie, für Lues ist sie wahrscheinlich. Es liegen einige Beobachtungen von zoniformer Lues vor und wir selbst sahen nach gastrischen Magenkrisen bei einer Luetikerin in zwei zoniformen Linien vom Nabel bis zur Wirbelsäule ein Plasmon auftreten, das wir nur mit Wahrscheinlichkeit als ein luetisches ansehen konnten, weil es energisch der Therapie trotzte. Kommt hier durch weitere Beobachtungen die notwendige Sicherheit zustande, dann liegt das merkwürdige Phänomen vor, daß nervöse Erregung ein Gefäß für die Spirochäte angreifbarer macht, für Infektion sensibilisiert. Am einfachsten werden sich diese Fälle wohl so erklären lassen, daß eine zoniforme, wenn auch kurzdauernde Hyperämie vorausgegangen ist, die übersehen wurde oder nicht deutlich in Erscheinung tritt (Lues und Reizung), oder es ist für die Lues nicht nur Hyperämie, sondern auch Hyperämiebereitschaft Reizung. Nehmen wir diesen Vorgang für Lues als erwiesen an, so kann man hypothetisch auch für die Lokalisation anderer infektiöser Exantheme eine innere S. heranziehen, so für Morbillen, Scarlatina und Variola. Die Prodrome der Masern befallen Conjunctiva, Nase, weichen Gaumen, also die obersten Kopfpartien. Das Masernexanthem beginnt an der Stirne und Schläfen, also ebenfalls an den obersten Kopfpartien. Daß Maserntoxin die entsprechenden zentralen Partien reizt, werden wir nicht beweisen können, doch ist die Annahme erlaubt, daß die entzündlichen Prodrome durch das Zentrum die Haut der oberen Kopfpartie sensibilisieren. Ausnahmen

vom Typus sprechen eher dafür. So begann in 3 Fällen von *P. Widowitz* das Masernexanthem in der *Unterbauchgegend* und nicht am Kopf, deshalb weil die Haut des Falles durch Intertrigo und exsudativer Diathese daselbst cutan sens. war. In einem Falle erschien das Enanthem erst einen Tag nach dem Exanthem. Nach *Thomas* treten Röteln bei sitzenden Kindern ad nates und an der Hinterfläche der Oberschenkel stärker auf, was durch äußere S. zu erklären ist, ähnlich wie die Häufung von Varicellen nach künstlicher Höhensonne (*Cerny*). Scarlatina beginnt mit Angina, also tiefer als die Morbillenprodrome, typisch beginnt das Exanthem am seitlichen Hals und an den Schlüsselbeinen. Das Freibleiben des Kinns kann dadurch erklärt werden, daß jede Angina für sich sens. und beide Zonen nicht konfluieren. Charakteristisch für Variola ist das prävariolöse Erythem im *Simon*schen Dreieck, dessen Basis quer durch den Nabel, dessen Spitze bei geschlossenen Beinen über den Knien liegt.

Hier müßte an zentrale toxische Reizung gedacht werden, deren Ausdruck die typischen Kreuzschmerzen der Variola sind. Für das folgende Blatternexanthem ist das *Simon*sche Dreieck dann immun, desensibilisiert (*Hebra*). Über Hautvertretung bei Kopfgrippe ist wenig Verläßliches bekannt geworden. Eine Demonstration *Adlers* aus der Klinik *Schmidt*, Verein D. A. Prag, 8. Juni 1923, zeigte, daß auch hier Blasenbildung an den Händen auftreten kann.

Die Symmetrie von Hautveränderungen aus symmetrischer Gefäßverteilung allein zu erklären, ist mir immer als zu mechanisch erschienen; ich habe seinerzeit bei der D. dysmenorrhoica darauf hingewiesen, daß man ohne zentralen Nerveneinfluß oder, sagen wir heute, ohne zentrale S. nicht auskommt, da der symmetrische Fleck oft erst nach Stunden eintritt und der einzelne kreisrunde Fleck in Mittellinien sich schwer auf 2 konfluierte embolische Halbkreise zurückführen läßt. Ohne meinen Standpunkt in der Frage der D. dysmenorrhoica zu ändern, seien für die folgenden Erörterungen über Erkrankungen unbekannter Ätiologie und Pathogenese alle Möglichkeiten berücksichtigt, in welchen sich die innere nervöse S. ausdrücken kann. 1. Die Hautveränderung entsteht via Zentrum durch den Nerven. 2. Das Nervensystem sens. für einen kreisenden Erreger oder Toxin, ähnlich wie bei der zoniformen Lues. In dieser breiten Fassung können wir zwar die Symmetrie auf zentrale Einflüsse zurückführen, aber wir können noch immer nicht damit gewisse Lokalisationstypen erklären, die außer der Symmetrie noch andere Eigenschaften aufweisen. Wahrscheinlich ist es wieder die weite Unabhängigkeit der sympathischen Nerven vom Ort der Reizung, die uns den Einblick verwehrt. Wir können diese Lokalisationstypen nur klinisch charakterisieren und auf ihre typische Wiederkehr bei den verschiedensten Erkrankungen hinweisen.

Hierher gehört ein Lokalisationstypus, der als *Herpes-iris-Typus* zu bezeichnen wäre. Hohlhände, Lippe, Mundschleimhaut, Genitale, Fußsohle. Daß er sich typisch auch beim Antipyrinexanthem findet, hat vorderhand noch nicht zu seiner Erklärung geführt, und doch mußte die Forschung hier, wo man die Ursache kennt, einsetzen. Setzt man Hohlhand oder Beugefläche des Handgelenkes, Mundschleimhaut, Genitale, Sprunggelenk oder Planta pedis, so findet sich der Typus auch beim Lichen ruber planus. Etwas modifiziert tritt er wieder beim Beugeflächentypus der Psoriasis auf, Hohlhand, Achselhöhle, Nabel, Genitale, Fußsohle, auch Pemphigus vegetans lokalisiert sich im Beginn gerne Genitale, Achselhöhle, Mundschleimhaut. Das Vorkommen bei Antipyrin, Beteiligung der Mundhöhle spricht gegen ausschließliche äußere S. durch Hyperidrosis usw.

Chloasma uterinum, leichte und schwere Acne rosacea bei Graviden, bei Menopause, Acne rosacea bei Magenleiden, die Pigmentation bei Graviden sind angiotrophische Beziehungen, die auf den Uterus, auf den Magen als Ausgangspunkt der Reizung hindeuten; Halbseitigkeit der Acne rosacea (Fall *Schönhof*) zeigt den Nervenweg an. Als reflektorische Dystrophie können wir Acanthosis nigricans auffassen, wenn wir das maligne Deciduom im Falle *Spitschkas*, die malignen Abdominaltumoren in den anderen Fällen mit *Spitschka* als Ausgang der Reizung auffassen. Hals, Achselhöhle, Mamilla, Nabel ist die symmetrische Lokalisation der Acanthose nigricans und enthält Züge des Graviditätstypus. Eine typische symmetrische Funktion oder Reizung mit großer Unabhängigkeit vom Reizort ist die Schweißsekretion, auf die Möglichkeit, daß gleichzeitig damit vasomotorische Bahnen gereizt sind, wurde bereits verwiesen. Vieles ist hier noch Hypothese, Ursache Entstehungsmodus ist uns unbekannt, nur der Lokalisationstypus kehrt immer wieder, er ist das reflektierte Bild irgendeines inneren Geschehens. Das Geschehen selbst ist Geheimnis.

Desensibilisation.

DS. Lokale Unterempfindlichkeit, sie ist das Negativ der lokalen Überempfindlichkeit, und wenn sie uns weniger geläufig ist, so hat dies seinen Grund darin, daß sie seltener ist und daß wir sie bisher weniger beachtet haben. Sinngemäß hat sie gleiche Einteilung in bezug auf ihre Ursachen, wir haben eine äußere, cutane und innere DS. zu unterscheiden. 1. äußere DS. Das grundlegende Experiment ist: Urticaria breitet sich um ein aufgelegtes Pflaster aus, verschont die vom Pflaster gedrückte Stelle. Voraussetzung ist, daß der Druck des Pflasters zur Zeit des Quaddelausbruches eingewirkt hat. Mit mechanischer Kompression der Gefäße kommt man zur Erklärung nicht aus, da der Druck eines Zinkpflasters (an der Brust) kein derartiger ist, daß nicht ein Reiz,

welcher die Gefäßwand trifft, angreifen könnte; dafür spricht, daß der Versuch nicht regelmäßig gelingt, daß auch unter dem Pflaster manchmal sich die Quaddel ausbildet. Ähnlich wie im Experiment wirkte in einem Fall von uns, das durch Hydrocele vergrößerte Scrotum, welches durch bloßes Anliegen an den Innenflächen der Oberschenkel ein Quecksilbererythem verhinderte. Man muß zur Erklärung das innervierte Gefäß heranziehen. In einem 2. Fall von universellem Ekzem unbekannter Ursache verhinderte ebenfalls das Scrotum an den Innenflächen der Schenkel das Auftreten des Ekzems. Hier fehlte aber auch Ekzem in den tiefen Falten des Hängebauches und in der Achselhöhle, wo der bloße Kontakt das Auftreten der juckenden Hautveränderung verhinderte. Sehr schöne DS. zeigte sich in einem Falle von Jodacne, wo der drückende Hosenträger das Exanthem verhinderte.

2. Cutane DS. Die nervöse Ätiologie geht aus dem gelegentlichen Fehlen der Cutis anserina in Leukodermaflecken der Bauchhaut hervor. Hier fehlt im Leukoderma die sympathische Pilomotorenerregung; in einem Falle von Leucoderma colli fehlte die Möglichkeit durch äußeren Reiz (Umschläge), artefizielles Ekzem zu erzeugen. Der Grund dürften wohl neuritische Vorgänge sein. Unterempfindlichkeit besteht auch in der Vitiligo, wir sahen präzis einen weißen nicht narbigen oder atrophischen Fleck ausgespart in umgebender hochgradiger Lichenification und Pigmentation wegen Kleiderläuse. Die weißen Ränder um Psoriasis nach Chrysarobinbehandlung stammen von stärkerer Desquamation, also wahrscheinlich von lokaler S. und nicht von DS. Von pathogenetischem Interesse ist die D. um luetische Efflorescenzen. Insofern die Spirochäte beim corymbiformen Syphilid diese Stellen vermeidet, könnte an lokale Immunität gedacht werden, insofern aber auch Quecksilber an diesen Stellen manchmal keine Entzündung (Erythem) hervorruft, muß an DS. aus toxischer Neuritis gedacht werden. Die DS. einer abgeheilten Roseola ist auch der häufigste Grund für die Roseola annularis, insofern sich das Rezidiv um den Fleck lokalisiert. Auf DS. der Beugeflächen ist die Roseola II der Streckseite zurückzuführen, Roseola I hat die Beugefläche unterempfindlich gemacht, und die Spirochäte befällt die Streckseite. Bei Neurodermitis rubra der unteren Extremitäten, wie sie aus meiner Klinik *Pokorny* beschrieben hat, wird die abgeheilte Stelle nicht mehr befallen, sie ist unterempfindlich, obwohl sie keine Atrophie zeigt und in ihr die veranlassende ausgedehnte Vene liegt. Die Unterempfindlichkeit von Narben und Atrophie, soweit sie durch Unterernährung bedingt ist, fällt aus den Rahmen der Erörterungen. Naevus anaemicus erwies sich uns bisher gegen äußere Reize nicht als unterempfindlich, obwohl hier Differenzen zu erwarten sind, ähnlich wie bei den pigmentlosen Halo um pigmentierte Naevi. Unterempfindlich für das Variolaexanthem erweist sich, wie erwähnt,

nach *Hebra* das *Simon*sche Dreieck, wohl aus gleichen Gründen wie bei Lues.

3. Innere Desensibilisierung. Der inneren S. müßte folgerichtig eine innere DS. gegenüberstehen. Ist bei ersterer der Grund Reizung, so muß hier Hemmung vorliegen. Es scheint Hemmung seltener zu sein als Reizung, aber gewiß nicht so selten, als es nach den bisher Vorliegenden den Anschein hat. Der Grund liegt darin, daß wir zwar positive Reizung zu sehen gewohnt sind, die gehemmten Stellen aber als normal ansehen. Nur manchmal wird man bei Betrachtung einer Hauterkrankung den Eindruck haben, daß Hautstellen nicht durch Zufall freigeblieben sind, und man wird in der Betrachtung der negativen Platte Äußerungen der DS. erkennen. Dies ist der Fall, wenn in einer diffusen Hauterkrankung kontinuierlich symmetrische Stellen freibleiben, wie man dies gelegentlich bei Psoriasis sieht, oder wie wir dies bei Parapsoriasis an beiden Mammae und am Nabel gesehen haben. Wenn der Prozeß kein atrophisierender ist, kann sich eben die DS. in nichts anderem als in Freibleiben äußern, oder in Rückbildung. Eine rückgebildete Stelle bei Psoriasis oder Lichen planus wäre im Vergleiche zum progredienten Rand als desensibilisiert aufzufassen. Ist diese Deutung richtig, so muß das Experiment zeigen, daß durch äußere Reizung daselbst Psoriasis oder Lichen nicht zu provozieren ist, während in der normalen Haut dies der Fall ist. Solange wir bei einer Hauterkrankung (Streckseite-, Beugeseitenerkrankung) nicht den Grund für den Lokalisationstypus kennen, ist es natürlich nur eine begriffliche Spielerei, ob wir die nicht befallenen Gebiete als unterempfindlich bezeichnen oder nur mit dem so beliebten Worte freibleibend belegen.

In der Frage der DS wird noch klinisches und experimentell klinisches Material zu sammeln sein. Eine interessante Angabe findet man bei *Kahane* verzeichnet. Bei Neuralgie nach abgeheiltem Zoster supraorbitalis findet *Kahane* seine galvanopalpatorische Reaktion stärker oder allein vorhanden auf der gesunden Seite. Daß sie auf der Zosterseite fehlt, entspricht der Vorstellung, daß auf die ursprüngliche Reizung Hemmung folgt. Interessant dagegen ist die paradoxe Überempfindlichkeit in hypästhetischen Zonen. Sie geht aus dem Fall von *Kaufmann* und *Winkel* hervor, die in hypästhetischer Haut bei Ischias Jodüberempfindlichkeit bei äußerer und innerer Anwendung sahen. Ähnliches berichten *Avellis* und *Küttner* vom Larynx. Unterempfindung und Unterempfindlichkeit decken sich nicht, auch nicht Lähmung und Unterempfindlichkeit; so findet sich im Fall *Schönhofs* Acne rosacea mehr auf der gelähmt gewesenen Gesichtshälfte und nicht nur Decubitusblasen, sondern auch spontane Blasen scheinen eher gelähmte Partien zu bevorzugen. Ist schon bei der S. das Geschehen Geheimnis, so müssen wir bei der DS. noch vielfach lernen, das von innen reflektierte *Spiegelbild* zu erkennen und zu deuten.

Bemerkungen zu klinischen Untersuchungen des Nervus octavus bei rezenter Lues.

Von

F. Kobrak (Berlin).

(Eingegangen am 25. Juni 1923.)

Gertrud Herzfelds Mitteilung über klinische Untersuchungen des Nervus acusticus bei rezenter Lues[1]) kann in einigen Punkten mißverständlich aufgefaßt werden. Eine Richtigstellung erscheint um so wünschenswerter, als die Arbeit einem Forum von Nichtotologen unterbreitet ist, die selbstverständlich Befunde und Methoden vorläufig noch nicht mit der notwendigen fachärztlichen Kritik aufzunehmen in der Lage sind.

Offenbar war es der Verf. nicht möglich, meine Originalarbeit[2]), welche der von der Verf. zitierten *Lund*schen Habilitationsarbeit um 2 Jahre vorangegangen ist, zu studieren. Sonst hätte es ihr nicht entgehen können, daß, wie ich ausdrücklich betont habe[3]), der von mir beschriebenen Kompressionsnystagmus derselbe ist, gleichgültig ob man den Gehörgang komprimiert oder aspiriert. Diese bei normalem Trommelfell und normalem Mittelohrbefund ausgeübte Kompression wurde von mir als richtungsneutraler Reiz aufgefaßt und bezeichnet, so daß es gar nicht wunderbar ist, wenn die Verf. nach erzeugtem Kompressionsnystagmus keine „Umkehr des Nystagmus durch Aspiration erzielte". Die Benennung des erwähnten Kompressionsnystagmus als „Fistelsymptom" kann nicht unwidersprochen bleiben, weil diese Begriffsbestimmung in Kreisen der Dermatologen, die nicht ständig mit diesen Dingen zu tun haben, zur Begriffs*verwirrung* führen muß. In einer demnächst in der Dermatologischen Zeitschrift erscheinenden Arbeit über die Octavuslues habe ich auch des Kompressionsnystagmus und dessen etwaiger Bedeutung bei rezenter Lues Erwähnung getan und habe diesem Kompressionsnystagmus einen anderen auf Kompression bei Lues auslösbaren Nystagmus gegenübergestellt, der aber schon Verwandtschaft zum Fistelsymptom hat, nämlich den offenbar gern bei Erblues auf Kompression eintretenden Nystagmus. Da es sich

[1]) Arch. f. Dermatol. u. Syphilis **143**, Heft 1/2.

[2]) Pass. Beitr. **14**.

[3]) Über die statischen Funktionen. S. Karger, Berlin 1922.

aber in diesen Erbluesfällen vermutlich nur um eine nachgiebige Stelle an der Labyrinthwand handelt, nicht um eine echte Fistel, habe ich dieses von *Hennebert-G. Alexander* beschriebene Phänomen, zur Vermeidung von Verwechselungen, als „Fontanellensymptom" bezeichnet. *G. Herzfelds* positive Befunde von Kompressionsnystagmus — 11 unter 56 — sind deshalb bemerkenswert, weil hier meines Wissens zum ersten Male eine Nachprüfung meiner Untersuchungen über Kompressionsnystagmus bei rezenter Lues vorliegt. Überhaupt, soweit sich *Gertrud Herzfelds* Untersuchungen an den Nystagmus halten, ist ihnen nichts Wesentliches hinzuzufügen, wenn man natürlich auch über die grundsätzliche Anwendung relativ starker calorischer Reize anderer Meinung sein kann. Hierauf jedoch soll nicht näher eingegangen werden, weil ich nur Punkte berühren möchte, welche den Dermatologen interessieren bzw. deren Besprechung ihn vor irrigen Deutungen und Auffassungen bewahren soll.

Die Deutung des *Romberg*schen Zeichens aber und besonders der Abweichereaktion ist für denjenigen, der sich seit Jahren eingehend mit diesen Fragen befaßt, nicht selten so schwierig, daß eine kritische Sichtung und Analyse der Einzelfälle erwünschter ist als eine leicht zu irrtümlichen Schlußfolgerungen führende statistische Zusammenstellung. Diesem Bedenken muß ich Ausdruck geben, so anerkennenswert die Gründlichkeit und Vielseitigkeit der *Herzfeld*schen Untersuchungen ist und so sehr die *Herzfeld*schen Befunde auch meine Ansicht von der relativen Häufigkeit der Octavusstörungen bei rezenter Lues zu bestätigen scheinen.

Endlich noch einige kleine Zusätze zur *Herzfeld*schen Arbeit. Auf die Tatsache, daß das Primärstadium nicht scharf vom Sekundärstadium zu trennen ist, auf die praktische Bedeutung des seronegativen Primäraffektes für die Abortivkur usw. habe ich bereits 1920 und 1921 in der Medizinischen Klinik hingewiesen.

Ferner geht leider aus der Tabelle der Verf. nicht hervor, welcher Art die in Reihe 3 angeführten „ersten Erscheinungen" waren (Primäraffekt? Roseolen?), ferner ob bei den seronegativen Primäraffekten auch keine positive Phase eingetreten ist, was vielleicht als selbstverständlich nicht besonders hervorgehoben wurde.

Durch die *Herzfeld*sche Arbeit ist zum ersten Male, was ich in einem Vortrage vor der Berliner Dermatologischen Gesellschaft[1]) als erstrebenswert hinstellte, eine Untersuchungsreihe über die Octavuslues aus dem Lager der Dermatologen mitgeteilt. In Anbetracht der schon angedeuteten Schwierigkeit wissenschaftlicher Auswertung der Vestibularisbefunde wird, wie bei der Serumreaktion, immer nur ein kleiner

[1]) Märzsitzung 1923.

Teil der Dermatologen, der sich intensiv mit diesen Fragen befaßt, als maßgebender Beurteiler dieser nicht ganz leichten Probleme in Betracht kommen. Besser aber ist es, daß diese Untersuchungen durch einen und ausreichend speziell geschulten Dermatologen vorgenommen werden, als durch einen evtl. vorwiegend technisch eingestellten Otologen, der vielleicht diesen Funktionsprüfungen nicht genügend Zeit und Interesse widmet. Wie die Serumreaktionen, deren Grundlagen der ursprünglichen dermatologischen Forschungsrichtung nicht näher liegen als die neurologischen Gesichtspunkte der Octavusprüfung, fruchtbares Arbeits- und Forschungsgebiet einiger weniger Dermatologen geworden sind, so wäre es durchaus zu begrüßen, wenn neurologisch veranlagte Dermatologen sich in das Studium der Octavusprüfungen vertieften, um so die für die Luesdiagnose wichtige Octavusuntersuchung ebenso wie die Serumreaktionen zu einem festen Besitzstand des diagnostischen Rüstzeuges des Syphilodologen zu erheben. Freilich ist ebenso wie bei den Serumreaktionen auch bei der Octavusdiagnose *gründliches Vertrautsein mit Wesen* und *Methodik* der Octavusprüfungen *unerläßliche Vorbedingung*!

(Aus der Universitätsklinik für Geschlechts- und Hautkrankheiten in Wien
[Vorstand: Hofrat *E. Finger*].)

Beitrag zur Frage der Neubildungsmöglichkeit der Hautdrüsen.

Von

H. Planner,
Assistent der Klinik.

Mit 4 Textabbildungen.

(*Eingegangen am 26. Juni 1923.*)

Die Frage nach einer postfötalen Neubildung der Hautdrüsen stellt ein verhältnismäßig wenig bearbeitetes Kapitel dar, wobei bemerkt wird, daß unter dem Begriff einer solchen nicht der physiologische Ersatz der während des Lebens verbrauchten, zugrunde gehenden Zellelemente verstanden werden soll. Die Fragestellung läuft vielmehr darauf hinaus, ob in der extrauterinen Lebensperiode eine Neubildung von Drüsen nach embryonalem Typus zustande kommen kann derart, daß diese durch Wucherungen aus Differenzierungsvorgängen des Oberflächenepithels oder aus präexistentem Drüsenmaterial entstehen. Daß ein solcher Entwickelungsmodus, was die Talgdrüsen betrifft, tatsächlich gelegentlich vorkommt, lehren mancherlei Beobachtungen.

In diesem Zusammenhang werden vielfach die Ergebnisse von Vergleichsuntersuchungen an Neugeborenen und Erwachsenen, und zwar an der Oberlippe [*Krause*[1])] und der Glans penis [*Kölliker*[2])] aufgeführt, indem das Vorkommen von Talgdrüsen an diesen Stellen bei Erwachsenen, ihr Fehlen bei Neugeborenen kaum einen anderen Schluß als den einer postfötalen Entwicklung derselben zuläßt. Weiter liegen auch einzelne Befunde vor [*Pinkus*[3]), *Kyrle*[4])], nach denen am behaarten Kopf oder Mons veneris kleine, aus 3—4 Zellen bestehende Talgdrüsen, rudimentäre Bildungen, die abseits von den größeren Talgdrüsenkomplexen liegend, keinen Zusammenhang mit solchen erkennen ließen, beobachtet wurden, wie auch *Hesse*[5]) dafür eintritt, daß an der behaarten Kopfhaut des Erwachsenen die Bildung von Talgdrüsen und Haaren genau in derselben Weise erfolgt wie beim Embryo, und *Kyrle* an der Nasenhaut erwachsener Individuen Ähnliches gesehen hat.

---

[1]) *Krause*, Handbuch von Hertwig.

[2]) *Kölliker*, Lehrbuch der Histologie.

[3]) *Pinkus*, Über eine Form rudimentärer Talgdrüsen. Arch. f. Dermatol. u. Syphilis **41**, 347.

[4]) *Kyrle*, Über das Rhinophyma, eine histologische Studie usw. Dermatol. Zeitschr. **20**, 665. 1913.

[5]) *Hesse*, Zeitschr. f. Anat. u. Entwicklungsgesch. **2**, 274; zit. nach *Kyrle*.

Immerhin handelt es sich schon bei dieser Talgdrüsenneubildung in der postfötalen Zeit um einen Vorgang, der nicht ganz alltäglich ist, in dem Sinne, daß er jederzeit und an allen Talgdrüsen beherbergenden Hautstellen beobachtet werden könnte, sondern um eine Erscheinung, der wir entweder nur zu gewissen Zeiten oder an bestimmten Körperstellen begegnen.

Diesen Beobachtungen über postfötale Talgdrüsenneubildung unter, wenn man so sagen darf, physiologischen Bedingungen können nun heute auch solche in der Pathologie angereiht werden, wiewohl das klinische Tatsachenmaterial sich auf ganz vereinzelte Mitteilungen beschränkt.

Dagegen hat die experimentelle Pathologie und pathologische Anatomie dem Studium dieser Frage schon viel früher ihre Aufmerksamkeit geschenkt und manchen Beitrag zu ihrer Lösung liefern können.

In seiner Arbeit „Experimentelle Untersuchungen über die Regeneration des Drüsengewebes" bespricht *Podwyssozki*[1]) die Verhältnisse der Neubildung der Speichel- und der *Meibom*schen Drüsen am Kaninchen. Während hier der physiologische Ersatz nur äußerst langsam vor sich gehe, treten unter pathologischen Umständen nach Excision kleiner, keilförmiger Stückchen lebhafte Proliferationsvorgänge in die Erscheinung. Die Neubildung nimmt ihren Ausgang von den Ausführungsgängen, deren Epithel stark zu wuchern beginnt und sprossenförmige, solide Ausstülpungen gegen das Bindegewebe zu bildet, während die zentralen Zellen sich in Talgdrüsenzellen umwandeln.

Auch *Bizzozero* und *Vassale*[2]) äußern sich auf Grund ihrer experimentellen Untersuchungen dahin, daß die Drüsenzellen der Säugetiere die Fähigkeit besitzen, sich auch in ausgewachsenem Zustand zu vermehren, was ganz besonders sinnfällig zum Ausdruck gelange, wenn sie unter bestimmte pathologische Bedingungen versetzt würden.

Sehr lebhafte Neubildung von Talgdrüsen sah *Ribbert*[3]) an der Innenfläche des Kaninchenohres, nachdem durch wiederholtes Abkratzen der Epidermis dieser Stelle im Abstande von 3—4 Tagen dieselbe in einen Zustand lebhafter Regeneration versetzt worden. Während bei einer einmaligen Setzung der Wunde das Bindegewebe bald narbigen Charakter annehme und die Heilung erfolge, ehe Drüsengewebe oder Haare zur Entwicklung gelangten, gerate es durch den wiederholten Reiz in einen Zustand, der dem embryonalen vergleichbar wäre. An diesem lebhaften Proliferationsvorgang nimmt nun in gleicher Weise das neugebildete Epithel teil, von dem Sprossen und Stränge nach der Tiefe ziehen, die sich in flache Drüsenzellen umwandeln. Die Neubildung der Talgdrüsen ging hier mit solcher Lebhaftigkeit vor sich, daß nach einem Jahre an dieser sonst nur mit spärlichen Talgdrüsen versehenen Körperstelle ausgedehnte Talgdrüsenkomplexe gefunden wurden. Zu denselben Resultaten gelangte bei gleicher Versuchsanordnung *Gurewitsch*[4]). Auch er

[1]) *Podwyssozki*, Experimentelle Untersuchungen über die Regeneration der Drüsengewebe. Zieglers Beitr. f. pathol. Anat. **2**, 1.

[2]) *Bizzozero* und *Vassale*, Über die Erzeugung und physiologische Regeneration der Drüsenzellen beim Säugetier. Virchows Arch. f. pathol. Anat. u. Physiol. **110**, 155.

[3]) *Ribbert*, Beiträge zur Regeneration und Transplantation. Med. Ges. Göttingen, Sitz. v. 5. X. 1904. Ref. Dtsch. med. Wochenschr. 1904, Nr. 38, S. 1405.

[4]) *Gurewitsch*, Über Neubildung von Talgdrüsen. Inaug.-Diss. Ref. Jahresber. über d. Leistung u. Fortschr. d. Med. **45**, H. 2, S. 739.

beschreibt die Proliferation des Bindegewebes, dem eine solche des zuerst nur 3—4-schichtigen und geradlinig begrenzten Epithels folge, indem allmählich epitheliale Einsenkungen und endlich nach abwärts ziehende Epithelzapfen, die sich in Talgdrüsen verwandeln, bildeten. Auch *Gurewitsch* hebt hervor, daß bei wiederholtem Trauma die Heilung immer rascher eintrete und sich schließlich einem physiologischen Regenerationsprozeß fast vollkommen nähere.

Ähnliche Bilder wuchernder Epithelsprossen sah *Ribbert*[1]) auch gelegentlich der Transplantation der großen analen Talgdrüsen des Kaninchens in eine Lymphdrüse und *Misuni*[2]) nach wiederholter Einwirkung von Kälte durch den Ätherspray am Kaninchenohre, doch gingen die rudimentären Drüsen im Laufe der Zeit zugrunde.

Klinischerseits liegt ein Befund über postfötale Neubildung von Talgdrüsen von *Kyrle* (l. c.) vor, den er gelegentlich histologischer Untersuchungen beim Rhinophym erheben konnte. Neue Drüsen können sich in der Art entwickeln, daß aus dem Oberflächenepithel nach abwärts strebende, am Ende kolbig aufgetriebene Sprossen abgehen, in deren Mitte verschieden große Anhäufungen von Talgdrüsenzellen ausdifferenziert werden. Teils handelt es sich um ganz kleine Zellkomplexe, die keinen Ausführungsgang besitzen, teils erreichen dieselben bedeutendere Größe und zeigen dann auch spaltförmige Lichtungen als Ansätze zur Bildung eines Ausführungsganges, welche die Verbindung mit der Außenwelt herstellen. Die Ähnlichkeit mit einer normalen Talgdrüse ist an manchen Stellen eine große, doch wird, wie *Kyrle* hervorhebt, nirgends der reguläre Bau einer Talgdrüse wiedergegeben. Außer in den Größenverhältnissen macht sich die Abweichung vom normalen Talgdrüsentypus vor allem darin geltend, daß alle diese Bildungen von einem 3—4-schichtigen Epithel mantelartig umscheidet sind. Zudem spricht die gute Färbbarkeit des Kernes und seine runde Form, wie die wabige Struktur des Protoplasmas, daß wir es hier mit jugendlichen, neugebildeten Formen zu tun haben.

Wie aus der Schilderung *Kyrles* hervorgeht, besteht zwischen seinen Befunden beim Rhinophym und den experimentell erzeugten Regenerationsvorgängen, wie sie *Ribbert* und *Gurewitsch* am Kaninchenohr sahen, sehr weitgehende Übereinstimmung. Und auch hinsichtlich der Ursachen, die für die lebhafte Talgdrüsenneubildung verantwortlich gemacht werden müssen, liegen die Verhältnisse durchaus ähnlich. Hier wie dort handelt es sich um Prozesse, bei denen das Bindegewebe sich im Zustande recht heftiger Entzündung befand und demgemäß weit über die Norm vascularisiert erscheint, woraus ein Überangebot an Nährstoffen resultierte, das, wie *Kyrle* sich ausdrückt, auch das Epithel zu erhöhter Arbeitsleistung stimulierte. Ein gewisser, allerdings nicht sehr in die Wagschale fallender Unterschied zwischen der experimentellen und klinischen Beobachtung liegt jedoch darin, daß bei ersterer die neugebildeten Talgdrüsen fast die physiologische Höhe erreichten (*Gurewitsch*), während sie im Falle *Kyrles* doch mehr weniger als rudimentäre Bildungen kenntlich blieben. Wozu noch kommt, daß die Neubildung der Talgdrüsen beim Rhinophym auf einem, durch den schon physiologisch reichen Gehalt an ihnen prädestinierten Boden auftritt, während die Innenfläche des Kaninchenohres nach *Ribbert* sie normaliter nur in spärlichem Maße aufweist.

---

[1]) *Ribbert*, Über Veränderungen transplantierter Gewebe. Arch. f. Entwicklungsmech. d. Organismen **6**, 131; Experimentelle Untersuchungen an Talgdrüsen. Niederrhein. Ges. f. Natur- u. Heilk. in Bonn, 20. VII. 1908. Ref. Dtsch. med. Wochenschr. 1908.

[2]) *Misuni*, Rückbildung an Talgdrüsen. Virchows Arch. f. pathol. Anat. u. Physiol. **197**.

Es wurde auf diesen Befund beim Rhinophym etwas ausführlicher hingewiesen, einmal weil sich, wie später dargetan wird, vielfache Analogien mit dem den Gegenstand dieser Publikation bildenden Fall vorfinden, dann aber auch wegen seiner Seltenheit. Soweit ich sehe, ist diese Beobachtung *Kyrles* vereinzelt geblieben.

Allerdings finden sich in einer Arbeit *Reitmanns*[1]), die sich mit den Neubildungsprozessen an Talgdrüsen beschäftigt, gleichfalls beim Rhinophym, aber auch als Folge anderer chronisch entzündlicher Affektionen Bilder beschrieben, in denen bei reichlicher Proliferation des Bindegewebes „vom Oberflächenepithel ausgehende und in unmittelbarem Zusammenhang mit ihm stehende Wucherungen dichotomisch sich teilender solider Zapfen" sich vorfanden, allerdings ohne daß an den Zellen derselben irgendwelche Differenzierungserscheinungen festgestellt werden konnten. *Reitmann* glaubt, daß es sich dabei um das Vorstadium eines Carcinoms handle. Denkbar wäre es aber auch, daß es sich hier um den gleichen Vorgang wie im Falle *Kyrles* gehandelt habe und die richtige Deutung durch den Mangel an ausdifferenzierten Talgdrüsenzellen unterblieb, sei es, daß der Prozeß noch nicht weit genug fortgeschritten war oder die Schnittführung durch Zufall die charakteristischen Stellen nicht getroffen hat.

Den Stand der Frage über die Entwickelung von Talgdrüsen in der postfötalen Lebensperiode zusammenfassend, kann gesagt werden, daß eine solche physiologisch an gewissen Hautstellen, und zwar mit dem Eintritt in das geschlechtsreife Alter sicher vorkommt, daß aber auch unter pathologischen Verhältnissen eine direkt vom Oberflächenepithel ausgehende Neubildung solcher mit aller Sicherheit beobachtet wurde. Immerhin handelt es sich dabei, wie aus dem Gesagten hervorgeht, um ein nur äußerst selten beobachtetes Phänomen.

Und noch ganz ungeklärt sind die Verhältnisse diesbezüglich, was die Schweißdrüsen betrifft. Ein Ersatz der physiologischerweise zugrunde gegangenen Elemente wird naturgemäß auch hier statthaben. Aber über Neubildung von Schweißdrüsen unter pathologischen Verhältnissen, analog den an Talgdrüsen erhobenen und hier kurz wiedergegebenen Befunden und einen etwaigen Ersatz derselben nach ausgedehnter Zerstörung ist so gut wie nichts bekannt. Daß von den Schweißdrüsen ausgehende Tumoren und naevogene Bildungen, als keimplasmatisch angelegt, nicht in den Rahmen dieser Arbeit fallen können, bedarf nach der in der Einleitung vorgenommenen Abgrenzung kaum eigens betont zu werden.

Es sei aber gestattet, im folgenden einen Fall, der geeignet scheint, einen Beitrag zur Frage der Neubildung von Hautdrüsen zu liefern, mitzuteilen.

Das untersuchte Material stammt von dem eine Jejunostomiefistel umgebenden Hautstück. Die Fistel war, nachdem sie von der Patientin durch 7 Jahre getragen worden war, auf der Klinik *Eiselsberg* excidiert und Herrn Professor *Kyrle* über-

---

[1]) *Reitmann*, Zur Kenntnis der Talgdrüsen und der von ihnen ausgehenden Wucherungs- und Neubildungsprozesse. Arch. f. Dermatol. u. Syphilis **99**, 125.

geben worden, dem ich für die freundliche Überlassung des Materials auch an dieser Stelle bestens danke.

Der von der Klinik *Eiselsberg* freundlichst überlassene Auszug aus der Krankengeschichte lautet:

Frau Schn. wurde an der Klinik im Jahre 1914 wegen eines callösen Ulcus ventriculi hoch oben an der Kardia, das in die Leber penetrierte, operiert. Damals wurde eine Jejunostomie angelegt. Ein Jahr hindurch ausschließlich Ernährung durch die Fistel, dabei 10 kg Zunahme. Nach $1^1/_2$ Jahren auch feste Nahrung per os. Nach einem Jahr wurde der Schlauch entfernt, die Fistel schloß sich aber nicht. Fistel wurde nicht operativ geschlossen. *Erst am* 22. I. 1921 *Jejunostomieverschluß*, die Fistel wurde senkrecht zur Längsachse excidiert und dann die Öffnung in derselben Richtung in 3 Schichten verschlossen. Inspektion des Magens ergibt zahlreiche Adhäsionen und Strangbildungen, welche eine Sanduhreinziehung an der großen Kurvatur bedingen. Es wird nirgends ein Ulcus gefunden.

An dem etwa 6 : 4 cm großen Präparat fällt schon makroskopisch die uneben höckerige, zerklüftete Oberfläche auf. Aus demselben wurden nun aus verschiedenen Partien kleine Stücke zur histologischen Untersuchung weiter verarbeitet. Nennenswerte Unterschiede zwischen den einzelnen untersuchten Stücken haben sich nicht ergeben, so daß die Besprechung derselben in einem erfolgen kann.

Histologischer Befund: Schon bei einem ersten Überblick über das Präparat fällt die Vielgestaltigkeit und der bunte Wechsel der sich bietenden Bilder in die Augen. Zunächst ist es die ja schon makroskopisch sichtbare Veränderung an der Oberfläche der Epidermis, welche die Aufmerksamkeit auf sich zieht. Dieselbe erscheint durchaus unregelmäßig gestaltet, von seichten Einkerbungen und tiefen Furchen durchsetzt, denen sich auf der anderen Seite hahnenkamm- und blumenkohlartige Excrescenzen anreihen, wodurch eine nicht geringe Ähnlichkeit mit der Oberfläche eines spitzen Kondyloms, oder dort, wo diese Erscheinungen weniger stark ausgeprägt sind, mit der einer Warze hervorgerufen wird. Und ebenso unregelmäßig verläuft die Grenze des Epithels nach unten gegen das Bindegewebe zu. Der sonst so regelmäßige Wechsel zwischen mehr oder weniger tief herabreichenden Reteleisten und papillären Erhebungen ist hier ganz verlorengegangen. Breite interpapilläre Epithelmassive und schmale, zungenförmig gestaltete finden sich nebeneinander und werden gelegentlich von Strecken abgelöst, in denen die papilläre Struktur ganz fehlt; doch treten letztere Stellen an Ausdehnung hinter solchen mit stark ausgeprägten und breiten oder schmäleren, tief und jäh herabreichenden oder sich allmählich kuppelförmig herabsenkenden, interpapillären Epitheleinsenkungen einigermaßen zurück.

Den hier nur grob skizzierten Wucherungsvorgängen im Epithel entsprechen, wie es ja eigentlich selbstverständlich ist, solche im Bindegewebe. Von einem Papillarkörper, der an normale Verhältnisse erinnern würde, ist nichts nachweisbar; vielmehr sitzt das Epithel in vollkommen unregelmäßiger Linie einem Bindegewebe auf, das aus ganz unregelmäßig aneinandergelagerten kollagenen Bündeln aufgebaut ist und den Eindruck eines Bindegewebes hervorruft, wie wir es als Endstadium einschneidender Entzündungsvorgänge zu sehen gewohnt sind. Ein regelmäßiger Papillarkörper fehlt durchweg. Meist ist derselbe sowohl verbreitert als verlängert oder wenigstens in einer der beiden Dimensionen vergrößert, andererseits werden Stellen gefunden, wo er fast gänzlich fehlt. Daß es sich in der Tat um Entzündungsvorgänge handelt, zeigen die nach In- und Extensität in den verschiedensten Stadien vorhandenen Infiltrationserscheinungen. Der Hauptsache

nach sind es lymphocytäre Infiltrate und Plasmazellhaufen, die fast den gesamten Raum des zwischen die tief sich einsenkenden Epithelleisten sich vorschiebenden Bindegewebsmassivs einnehmen, aber auch in der darunter liegenden Schicht noch oft anzutreffen sind. Die Dichte dieser Infiltrate ist eine wechselnde. An vielen Stellen sind die Lymphocyten in solcher Massigkeit nebeneinander gelagert, daß auch durch die Färbung mit van Gieson kaum eine Bindegewebsfaser innerhalb der infiltrierten Zone zur Darstellung gebracht werden kann. Daneben gibt es aber Stellen, in denen die entzündlichen Symptome sich in ganz mäßigen Grenzen halten, Lymphocyten und Plasmazellen in locker gefügtem Stroma eingelagert sind.

Im allgemeinen nehmen die Infiltrate nach unten ganz wesentlich ab, ja setzen sich oft mit ziemlich scharfer Grenze gegen das Stratum reticulare cutis ab, bilden aber auch hier noch häufig kleinere Zellanhäufungen in streifenförmiger Anordnung um die Gefäße. Auch hier setzen sie sich aus Lymphocyten und Plasmazellen zusammen.

Aber auch das übrige Gefüge der Cutis, wie oben schon kurz angedeutet, weist beträchtliche Veränderungen gegenüber der Norm auf. Breite Bänder eines jungen Granulationsgewebes, das zwischen den Bindegewebsfasern zahlreiche Lymphocyten und Plasmazellen und als wesentlichsten Bestandteil enorm vermehrte, parallel laufende Gefäße enthält, durchziehen die obere Hälfte des Stratum reticulare, nehmen manchmal wohl auch schon in den tieferen Partien der Schweißdrüsengegend ihren Anfang, um oft erst knapp unter dem Epithel zu enden. Dazwischen liegen dann wieder oft sehr ausgedehnte Partien eines kernarmen Bindegewebes, dessen grobwellige Fasern vielfach den Eindruck von Narbengewebe machen. Dazu kommen dann noch Veränderungen an den oberflächlichen wie tiefen Gefäßen, die nicht nur stark erweitert sind, sondern sämtlich stark verdickte Wände zeigen.

Nach diesem allgemeinen Überblick, der bereits zeigt, daß wir es hier mit schweren und alle Schichten der Haut betreffenden Veränderungen zu tun haben, sei nun noch auf die nähere Beschreibung einiger Einzelheiten eingegangen.

Was zunächst das Epithel betrifft, wurde bereits dessen beträchtliche Verbreiterung, die mächtige Entwicklung und vielgestaltige Form der Einsenkungen sowie die warzig zerklüftete Oberfläche beschrieben. Wenn nun des weiteren die Beteiligung der einzelnen Schichten des Epithels an diesem Proliferationsprozeß untersucht wird, so zeigt die Basalschicht an vielen Stellen Zellen von typischer zylindrischer Gestalt und regelmäßiger palisadenförmiger Anordnung, an anderen erscheint die Lagerung der Zellen etwas aus der Ordnung gekommen zu sein. Sie sehen wie durcheinandergerüttelt aus, die Längsachse der Zelle liegt statt senkrecht zur Unterlage oft parallel mit ihr. Den gleichen Typus von Zellen wie in der Basalschicht treffen wir dann noch an manchen Stellen des Präparates in den nächst höher gelegenen 1—2 Zellagen an, so daß von einer Verbreiterung der Zylinderzellschicht gesprochen werden kann.

Den Hauptanteil an der Verbreiterung der Epidermis aber trägt, wie ja zu erwarten war, das Stratum spinosum, dessen Zellreihen oft auf das Drei- bis Vierfache, ja sogar mehr als das Zehnfache an Zahl gegenüber der Norm zugenommen haben. Wir hätten also rein morphologisch in Berücksichtigung dieses Befundes eines der Wesenszeichen der Acanthose als Hauptmerkmal der epithelialen Veränderungen vor uns. Doch fallen gegenüber den Bildern, wie wir sie bei der Acanthose gewöhnlich sehen, zwei Umstände unterschiedlich auf. Zunächst einmal, daß die sonst so distinkte Begrenzung der Zellen, die durch die vorhandenen Spalten besonders auffallend hervortritt, fehlt resp. weniger deutlich erscheint. Bei Be-

trachtung mit der schwachen Vergrößerung (Zeiß-Obj. A, 8, 0,2, Ok. 4) hat man eine fast homogene, mit Eosin rot gefärbte Fläche vor sich, innerhalb welcher die Kerne wie blaßblaue Punkte erscheinen. Auch mit dem starken Trockensystem (Obj. D, 40, 0,65, Ok. 4) werden die sonst so charakteristischen Spalten zwischen den einzelnen Zellen, und zwar nur in den unteren Zellagen als ganz schmale, weiße Linien sichtbar, nach oben zu verschwinden dieselben, so daß man wieder eine homogene, mit den wenig gut gefärbten Kernen durchsetzte Fläche vor sich zu haben glaubt. Erst unter Zuhilfenahme der Immersion werden die Saftspalten und die sie überquerenden Intercellularbrücken sowie eine leichte Faserung des Protoplasmas sichtbar. Im übrigen erscheinen die Zellen dieser Schicht groß, wie gebläht und polygonal. Doch sind sowohl Protoplasma wie auch der Kern, besonders letzterer namentlich nach oben zu weniger gut färbbar als gewöhnlich. Die bloßen Kerne liegen teils direkt von Protoplasma umgeben, teils in vakuolisierten weißen Räumen. Die geschilderten Veränderungen dieser Schicht lassen wohl nur die Deutung zu, daß sich im Rete neben den proliferativen auch schwere *degenerative Veränderungen* abspielen.

Ein *Stratum granulosum* fehlt fast durchweg. An manchen Stellen sind gegen die Oberfläche zu Zellen, die eine gewisse Ähnlichkeit mit jenen haben, vorhanden, indem sie einzelne Granula in ihrem Plasma enthalten. Doch erscheinen diese Granula hell, der Kontur der Zellen ist oft undeutlich.

Nach den schweren Veränderungen, die wir in allen Schichten des Epithels getroffen haben, darf es kaum wundernehmen, wenn es nicht zur Bildung einer typischen Hornschichte gekommen ist. An vielen Stellen wird die freie Oberfläche von großen, polygonalen, homogenisiert aussehenden Zellen mit deutlichem Kern gebildet, wie wir sie schon im Stratum spinosum begegnet haben, welches sich also direkt bis an die freie Oberfläche erstreckt. Diese erscheint teils glatt, teils lösen sich die Zellen aus ihrem Zusammenhang und liegen derselben einzeln oder in kleinen oder größeren Komplexen auf. Sie sind von rhombischer, meist aber polygonaler Gestalt und enthalten fast sämtlich einen deutlich sichtbaren Kern oder wenigstens eine blasse, den ehemaligen Sitz derselben kennzeichnende Stelle in ihrer Mitte. Demgegenüber ist dann an anderen Stellen, an der intensiveren Färbung kenntlich, eine über kürzere oder längere Strecken hinziehende Hornschicht vorhanden. Im Vergleich mit den riesigen Dimensionen des Rete ist dieselbe als verhältnismäßig schmal zu bezeichnen. Meist enthält sie schmale, strichförmige Kerne und entspricht so dem Bilde der gewöhnlichen Parakeratose; seltener erscheint sie kernlos, scheint aber auch hier, die normale, wellige, lamellöse Struktur vermissen lassend, fester gefügt als normal. Mitunter finden wir auch hier noch blasse, ziemlich große Zellen mit deutlichem Kontur in sie eingesprengt.

Heben wir aus der bisherigen Beschreibung der histologischen Bilder die wichtigsten Momente kurz hervor, so sind sowohl im Epithel wie im Bindegewebe lebhafteste Proliferationsvorgänge an erster Stelle zu nennen, die zu einer enormen Verbreiterung beider Schichten geführt haben. Das Bindegewebe erscheint teilweise durchsetzt von entzündlichen Infiltraten und jungem Granulationsgewebe, teils hat es eine Umwandlung in schwieliges, narbig verändertes Gewebe erfahren. Die Wucherungsvorgänge im Epithel betreffen vor allem die Basal- und *Malpighi*sche Schicht.

Alles in allem haben wir in der untersuchten Haut kaum eine als normal zu bezeichnende Stelle vor uns, sondern finden Proliferations-

und Degenerationsprozesse, Zeichen frischer und abgelaufener Entzündung in buntem Wechsel nebeneinander.

Es ist nun ohne weiteres verständlich, daß derartig schwere und ausgedehnte Veränderungen der Haut sich auch in funtioneller Richtung bemerkbar machen werden. Eine Störung in dieser Hinsicht dürfen wir darin erblicken, daß die Zellen, wie schon erwähnt, nicht mehr zur Bildung einer normalen Hornschichte befähigt sind. Ohne Zweifel werden solche funktionelle Störungen noch in manch anderem Belang vorhanden sein, ohne daß wir sie aus dem morphologischen Bild so gut ablesen können wie in dem Beispiel Verhornung. Gleichfalls sehr sinnfällig werden

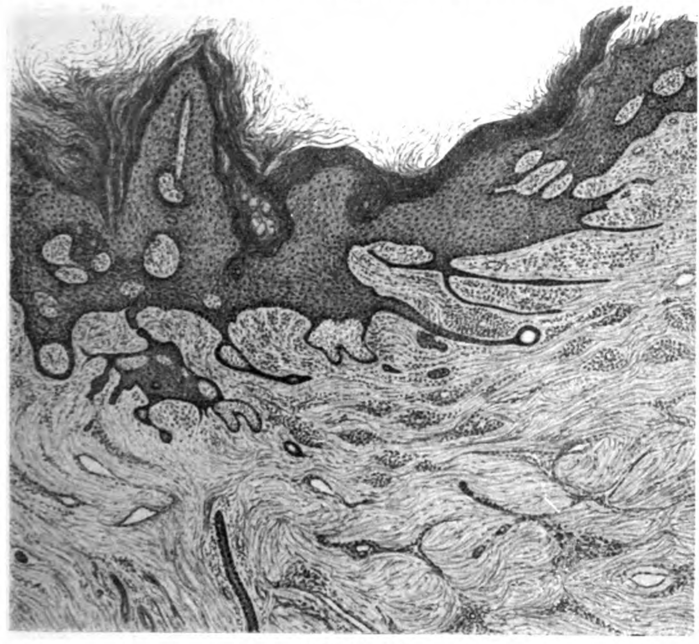


Abb. 1. 45/1.

sie uns durch die Veränderungen an den *Hautdrüsen*, über die bisher noch nicht gesprochen wurde und die als das Wesentliche der vorliegenden Mitteilung einer Besprechung unterzogen werden sollen.

Was die *Talgdrüsen* betrifft, so sind *normale* Bildungen solcher, die mit einem Follikel in Verbindung stünden, in keinem der Präparate auffindbar. Ebenso fehlen Haare vollkommen. Schon das stellt einen gegenüber der normalen Haut dieser Gegend auffälligen Unterschied dar. Denn, wenn auch die Haut in der oberen Bauchgegend nicht durch übermäßigen Reichtum an Haaren und Talgdrüsen ausgezeichnet ist, gelingt es doch in jedem Schnitt, ohne Mühe diese Gebilde nachzuweisen. Dagegen stößt man im vorliegenden Falle in vielen Präparaten auf Partien, wo Gruppen größerer und kleinerer Talgdrüsen unmittelbar unter dem Epithel, *meist noch in direktem Zusammenhang mit ihm auftreten.* In diesem letzteren Um-

stand liegt nun *eine* der Besonderheiten des Prozesses, die besonders hervorgehoben zu werden verdient. Abb. 1.

Man sieht hier, wie von der Basalschicht der Epidermis Sprossen verschiedener Dicke und Länge in senkrechter oder auch schräger Richtung gegen das Bindegewebe zu ziehen. Bald handelt es sich um kurze, aus wenigen Zellen bestehende Stränge, bald erreichen dieselben eine größere Längsausdehnung, die etwa der Höhe einer vergrößerten Reteleiste gleichkommt. Auch ihre Breitendimensionen schwanken, indem sie vielfach ganz schmal sind, aus 2—3 Zellreihen bestehen, an anderen Stellen aber, breitere Bänder bildend, aus 7—8 Zellreihen zusammengesetzt erscheinen. Am unteren Ende dieser epithelialen Ausläufer verbreitern sie sich zu kolbenförmigen Anschwellungen. An diesen fällt sofort eine Differenzierung zwischen Peripherie und Zentrum in die Augen. Während die Peripherie aus Epithelzellen besteht, die wie der ganze Strang aus Elementen vom Typus der Basalschicht sich zusammensetzt, handelt es sich im Zentrum um unverkennbare Talgdrüsenzellen. Sie werden durch ihre Größe und Helligkeit, durch die wabige Struktur ihres Protoplasmas, die kleinen, stellenweise noch gut färbbaren, zentralen, teilweise aber auch schon im Untergang begriffenen Kerne hinlänglich gekennzeichnet. Auch diese Talgdrüsenkomplexe sind ihrer Größe nach recht verschieden, indem die kleinsten sich aus 2—3, die größten aus 15—20 und mehr Zellen zusammensetzen, wobei die verschiedensten Zwischenstufen beobachtet werden.

Die beschriebenen Epithelsprossen verlaufen nicht immer als einzelne, gerade oder leicht gekrümmte Stränge, oft verzweigen sie sich oder senden Ausläufer aus, die als Brücke zu einem benachbarten Epithelstrang ziehen und sich mit diesem vereinen, wodurch bei exzessiver Entwicklung ein epitheliales Maschenwerk entsteht. Auch im Verlaufe dieser Brücken und Maschen kommt es nicht selten zu Anschwellungen meist spindelförmiger Art, innerhalb deren einige Talgdrüsenzellen, wie oben geschildert, liegen.

Meist liegen diese Talgdrüsen, wie erwähnt, an epidermidalen Stielen im Bindegewebe, manchmal aber sitzen sie dem Epithel als ganz kurz gestieltes Gebilde oder knospenartig auf. Ja sogar *innerhalb des Epithelmassives* werden sie beobachtet (s. Abb. 1). Und das gar nicht einmal selten. Es folgt dann auf die basale Schichte des Epithels ein größerer oder kleinerer Komplex von ganz charakteristischen Talgdrüsenzellen, die entweder die ganze Breite einer Reteleiste oder auch nur einen Teil derselben einnehmen. In letzterem Falle sind sie auch seitlich, sonst nur nach oben von Zellen des Stratum spinosum umgeben. Gerade diese Bilder scheinen mir als das Wesen des Prozesses trefflich kennzeichnende besonderer Hervorhebung wert.

Von einer Kommunikation mit der freien Oberfläche oder einem Zusammenhang mit der Wurzelscheide eines Haares oder einem Follikel oder Resten eines solchen ist in den Präparaten keine Spur zu sehen.

Hiermit wäre die Schilderung der an den Talgdrüsen beobachteten Verhältnisse beendet. An dieser Stelle soll dann bei den nahen Beziehungen, die normalerweise zwischen letzteren und den Haaren bestehen, nur noch ein Befund kurz erwähnt werden. Während Haare in den Präparaten durchwegs fehlen, wurde an einer Stelle ein kleiner Haarzwiebel gesehen, der, wie auf Serienschnitten verfolgt werden konnte, einer kleinen Papille aufsitzt. Abb. 2 erläutert die diesbezüglichen Verhältnisse, auf die näher einzugehen ich mir auch deshalb ersparen kann, weil in der Arbeit *Kyrles* (l. c.) ein ganz analoger Befund niedergelegt erscheint. Als wesentlich sei auch hier festgestellt, daß die Papille, obwohl anscheinend ganz regulär konstruiert, doch nicht zur Bildung eines Haares befähigt erscheint. Daß auch hinsichtlich der Talgdrüsen weitgehende Analogien der vorliegenden mit den in obiger Arbeit berichteten Befunden bestehen, ergibt ein kurzer Vergleich mit dem in der Einleitung Gesagten.

Wir haben es demnach auch in unserem Falle mit einer *Neubildung von Talgdrüsen* zu tun, und zwar einer Neubildung, die ganz nach der Art der embryonalen vor sich geht, indem es zur *Differenzierung von Epithelzellen*, und zwar von solchen der *Oberflächenepidermis* zu Talgzellen kommt. Denn auch bei der embryonalen Entwickelung sehen wir, daß vom Oberflächenepithel aus Einstülpungen gegen das Bindegewebe zu statthaben, aus denen durch Differenzierung die verschiedenen Anhängegebilde der Haut entstehen. Der Einwand, daß es sich nicht um neugebildete, sondern um zugrunde gehende, präexistente Talgdrüsen handeln könnte, wurde schon von *Kyrle* ausführlich besprochen. Es

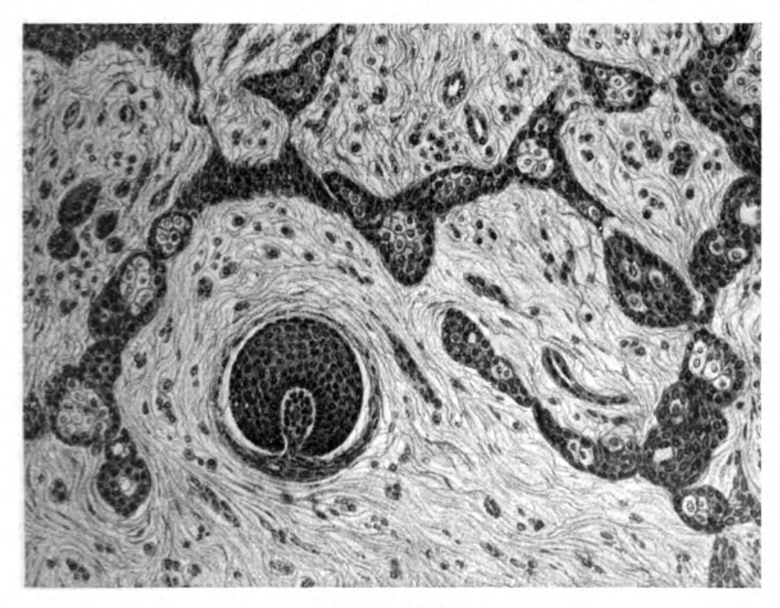


Abb. 2. 157,5/1.

darf hier bei den fast analogen histologischen Bildern darauf verwiesen werden. Neben den morphologischen Eigenschaften der Talgdrüsenzellen, die wie im Falle *Kyrles* durch die gute Färbbarkeit des Kernes wie durch die wabige Protoplasmastruktur ausgezeichnet sind und sich dadurch als jugendliche Elemente dokumentieren, würden wir bei zugrunde gehenden Talgdrüsen in ihren Beziehungen zum Ausführungsgang den vorliegenden ganz entgegengesetzte Verhältnisse finden. Wahrscheinlich würde das am meisten differenzierte Drüsenepithel bereits zu einer Zeit schwer geschädigt erscheinen, in der der weniger differenzierte Ausführungsgang noch verhältnismäßig gut entwickelt ist. Daß in unserem Falle nirgends ein Ausführungsgang oder ein Zusammenhang der Drüse mit dem Follikel nachweisbar ist, das sezernierende

Epithel aber gut entwickelt erscheint, spricht recht eindeutig im Sinne einer Neubildung dieser. Dieselbe Argumentation gilt naturgemäß auch für den erwähnten Befund der Haarpapillenbildung, die gleichfalls nur als neuentstanden und nicht als präexistent angesehen werden kann.

Ganz besonders fällt aber zugunsten einer wirklichen Neubildung der Talgdrüsen aus epidermoidalen Elementen der Umstand in die Wagschale, daß wir im vorliegenden Falle die Talgdrüsenzellen nicht nur durch Epithelstränge im Zusammenhang mit dem Oberflächenepithel stehen sehen, sondern dieselben auch *direkt im Massiv desselben gelagert finden.* Dies läßt überhaupt keine andere Deutung zu, als daß die Talgzellen sich durch eine Differenzierung aus der basalen Zellschicht entwickelt haben, indem letztere unter den besonderen hier obwaltenden Umständen von dem gewohnten Weg der Umwandlung zur Zelle des Stratum spinosum abgewichen sind und eine andere Entwickelungsrichtung, eben die zur Talgzelle genommen haben.

Der Befund von Talgdrüsenelementen innerhalb des Epithels ist ein so überraschender, daß es nahe lag, die Literatur daraufhin durchzusehen.

In der Tat konnten 2 Fälle ermittelt werden, die von *Hoffmann*[1]) und *Pasini*[2]) mitgeteilt sind, bei welchen sich Talgdrüsenkomplexe innerhalb des Oberflächenepithels vorfanden, und zwar innerhalb der Hornschicht. In den beiden Fällen war aber ein Zusammenhang mit der äußeren Wurzelscheide gegeben, so daß schon diesbezüglich ein wesentlicher Unterschied gegenüber unserem Befunde besteht. Nach der Beschreibung handelt es sich um Drüsen von normalem Typus. Im Falle *Pasini* handelte es sich um eine naevogene Bildung im Sinne einer einfachen Heterotopie, während *Hoffmann* für die Ansammlung der Talgzellen unter der Hornschicht das rein mechanische Moment einer Kompression des Talgdrüsenausführungsganges durch eine gleichzeitig vorhandene Follikularcyste annimmt. Nach *Pasini* haben *Audry* und *Delbanco*[3]) als intraepitheliale Talgdrüsen Gebilde beschrieben, die sich an der Mundschleimhaut und den kleinen Schamlippen vorfinden. Dieselben stehen in Verbindung mit den regulären Talgdrüsen und schieben sich zwischen die interpapillären Reteleisten ein. Nach dieser Beschreibung dürfte es sich auch bei diesen Bildungen um ganz anderes wie in unserem Falle handeln.

Endlich liegt auch eine Beobachtung von *Brauns*[4]) vor, die hier erwähnt sein soll. Bei einem Fall von ausgebreitetem Schweißdrüsenadenom mit Cystenbildung konnte im Epithel der Cysten neben anderen Veränderungen an vereinzelten Stellen eine Umwandlung des Schweißdrüsenepithels zu Talgdrüsenzellen festgestellt werden. Auch hier handelte es sich um einen Befund, wo Talgdrüsenzellen entfernt von ihrem gewohnten Sitz zur Entwicklung gelangt sind, und wenn auch der

---

[1]) *Hoffmann*, Über die Retention von Talgdrüsensekret mit Erhaltung des zelligen Charakters in der Hornschicht. Arch. f. Dermatol. u. Syphilis **64**, 185.

[2]) *Pasini*, Unter der Hornschicht gelegene intraepidermale Talgdrüsen. Monatsh. f. prakt. Dermatol. **1**, 67. 1906.

[3]) Zit nach *Pasini*.

[4]) *Brauns, Th.*, Ein Fall von ausgebreitetem Schweißdrüsenadenom mit Cystenbildung. Arch. f. Dermatol. u. Syphilis **64**, H. 3.

Fall von *Brauns* als kongenitale Erkrankung nicht mit unserem Fall identifiziert werden darf, zeigt er doch die dem Epithel innewohnende Fähigkeit, gelegentlich Zellen von einem bestimmten Typus in solche eines anderen übergehen zu lassen. In dieser Arbeit erwähnt *Brauns* einen 2. Fall, bei dem in der gesunden Stirnhaut aus der Umgebung eines Carcinoms das Epithel aller Schweißdrüsenknäuel eine Umwandlung zu Talgzellen erfahren hat.

Die Frage, ob die neugebildeten Talgdrüsen den normalen als gleichwertig an die Seite zu stellen sind, muß aber wohl verneint werden. Außer dem gleichfalls schon von *Kyrle* betonten morphologischen Unterschied, daß wir an diesen Neubildungen vielfach einen aus 2 bis 3 Zellagen bestehenden Saum von Epithelzellen beobachten können, wäre hier noch anzuführen, daß die Größe der einzelnen Drüschen meist weit hinter der einer normalen Talgdrüse zurückbleibt. Auch die in der Beschreibung *Kyrles* erwähnten, wenigstens in Ansätzen vorhandenen Ausführungsgänge fehlen in unserem Falle vollständig. Ebensowenig lassen sich irgendwelche Beziehungen zu Haaren feststellen, während de norma freie Talgdrüsen an dieser Körperseite nicht vorkommen. Alles dies spricht wohl mit großer Bestimmtheit dafür, daß wir es hier zwar mit *neuentstandenen, aber rudimentären Bildungen* zu tun haben.

Die Ursache dieser bisher nur vereinzelt beschriebenen Erscheinung einer postfötalen, nach embryonalem Typus vor sich gehenden Talgdrüsenneubildung haben wir jedenfalls in den Gesamtveränderungen der Haut zu suchen, die sich vor allem in der lebhaften und langdauernden Entzündung und den durch dieselbe bedingten proliferativen Vorgängen zeigen. Es soll nur schon jetzt darauf hingewiesen werden, daß auch in den mehrfach zitierten Beobachtungen *Kyrles* beim Rhinophym ähnliche Bedingungen gegeben waren: enorme Chronizität, starke Vascularisation, die Vielgestaltigkeit der entzündlich-proliferativen und degenerativen Veränderungen. Diesem gemeinsamen Moment reiht sich dann allerdings ein unterschiedliches an: Während der Prozeß der Talgdrüsenneubildung beim Rhinophym sich auf einem Boden abspielt, der durch die schon physiologisch hier außerordentlich reichlich entwickelten Talgdrüsen ausgezeichnet und demnach als exquisit prädisponiert anzusprechen ist, trifft dies für die Hautstelle unseres Falles ganz und gar nicht zu. Wir haben also hier ein *Beispiel vor uns, daß eine postfötale Talgdrüsenentwickelung auch auf einem für dieselbe anscheinend a priori als indifferent anzusehenden Boden zur Entstehung kommt.*

Es seien nun die an den *Schweißdrüsen* erhobenen Befunde angeschlossen.

Hier ist zunächst eine ganz außerordentliche Vermehrung derselben in die Augen fallend, indem sich eine Gruppe von Schweißdrüsenquerschnitten an die andere reiht, so daß in der betreffenden Schicht der Cutis beim Verschieben der

Präparate kaum ein Gesichtsfeld gefunden wird, das frei von ihnen wäre. Zweitens erscheinen die einzelnen Komplexe manchmal wesentlich vergrößert, so daß neben kleineren auch recht ausgedehnte Schweißdrüsenbezirke, die bei Betrachtung mit der schwachen Vergrößerung (Zeiß-Obj. A. 8, Ok. 4) einen großen Teil, manchmal fast das ganze Gesichtsfeld ausfüllen, vorhanden sind. Man sieht rundliche, ovaläre oder auch unregelmäßig begrenzte Partien, die in größerer oder kleinerer Zahl die Längs- oder Querschnitte der Drüsenschläuche beherbergen. Das einen solchen Bezirk einnehmende Stroma besteht aus einem ganz locker gefügten, ziemlich kernreichen Bindegewebe, das sich aus gewellten, mit Eosin nur ganz zart färbbaren Fasern zusammensetzt. Auf diese ganz lockere Struktur ist es offenbar zurückzuführen, daß diese Areale durch ihre Helligkeit und weiße Farbe, der nur ein ganz zarter, blauroter Farbton beigemengt ist, mit dem Rot des umgebenden Bindegewebes sowie den intensiv gefärbten Schlauchquerschnitten lebhaftest kontrastieren. Schon bei Hämalaun-Eosinfärbung, noch besser aber mit van Gieson wird eine zirkuläre Anordnung dieser Fasern sichtbar. Sie umgeben in Kreisform die einzelnen Schlauchquerschnitte, oft auch 2—3 und mehr zu einer Gruppe vereinigend, so daß dadurch eine gewisse Felderung oder Gruppierung innerhalb eines größeren Schweißdrüsenkomplexes statthat.



Abb. 3. 68/1.

In diesem Stroma sieht man, wie schon erwähnt, die von der Schnittführung in verschiedener Richtung getroffenen Drüsenschläuche und Ausführungsgänge. Auch ihre Zahl erscheint gegenüber normalen Präparaten dieser Gegend sehr vermehrt. Ihre Zahl hängt natürlich von der Größe des betreffenden Komplexes ab; doch sind Areale, die 50, ja sogar gegen 100 solcher vom Schnitt getroffenen Schlauchstücke enthalten, gar keine Seltenheit. Ein weiterer Umstand, der gleichfalls schon bei oberflächlicher Betrachtung ungemein auffällt, ist die Lagerung der einzelnen Schlauchdurchschnitte zueinander. Während dieselben in der Norm knapp aneinander gelegt zu sein, ja sich unmittelbar zu berühren scheinen, sind sie in unserem Falle mehr weniger *auseinander gerückt und isoliert stehend*, eingebettet in das schon geschilderte, eigenartig lockere, bindegewebige Stroma (Abb. 3).

Schon aus dieser einleitenden Schilderung ersieht man, daß es sich hier um weitgehend veränderte Schweißdrüsen handeln muß. Die enorme *Reichlichkeit* derselben, die *Größe des von ihnen eingenommenen Areales*, die *übergroße Zahl* der einem Komplex zugehörigen Schlauchpartien und endlich ihre *Einlagerung* in ein

ganz locker gefügtes Gewebe, in welchem die einzelnen *Schlauchabschnitte verstreut in beträchtlicher Entfernung voneinander liegen*, bilden wesentliche Unterschiede gegen das Bild einer normalen Schweißdrüse dieser Körpergegend.

Unterziehen wir nun die *einzelnen Drüsenschläuche* einer näheren Betrachtung, so bietet sich uns ein geradezu überraschender Formenreichtum derselben dar. (Abb. 3.)

Wir sehen einmal runde und länglich ovale, letztere in gerader oder in leicht gewellter Linie verlaufende, teils auch biskuit- und kleeblattähnliche Bildungen, die in ihrer Form, teilweise auch in ihrer Größe an die gewohnten Bilder bei Schweißdrüsen durchaus erinnern. Dazwischen finden sich Schlauchpartien, die sich *gabelartig* teilen, und andere, wo von diesen Teilungen wieder *Knospen und Sprossen* abgehen, wodurch der Vergleich mit der *Form eines Geweihes* nahegelegt wird. Bei vielen, ja der Mehrzahl dieser Bildungen ist von einem Lumen nichts zu sehen oder ein solches ist als helles Pünktchen oder kleiner Spalt nur eben angedeutet. Andere zeigen ein wohlentwickeltes Lumen und, wie noch besprochen werden wird, auch lebhafte sekretorische Tätigkeit. Endlich sind dann noch kleinere und größere, runde, ovale oder unregelmäßige Ausladungen zeigende Hohlräume vorhanden. Ihre Größe kann oft eine sehr beträchtliche sein, schätzungsweise die einer gut entwickelten Talgdrüse erreichen oder übertreffen. Der Zahl nach treten sie gegenüber den ersterwähnten Gebilden stark zurück, werden aber doch in jedem Schnitt in mehreren Exemplaren gefunden, wenn auch nicht immer in der letzterwähnten exzessiven Entwicklung. Sie liegen teils im Schweißdrüsenkomplex zwischen den erstangeführten Bildungen, teils außerhalb dieses im Bindegewebe. Sie werden auch an beiden Stellen gleichzeitig gefunden und oft auch mehrere nebeneinander, dann meist so, daß außer einem größeren noch eine Reihe von kleineren vorhanden ist. In den höheren Schichten der Cutis habe ich diese Hohlraumbildungen nie gefunden. Dagegen sieht man hier gelegentlich gerade, nach oben ziehende, von zweischichtigem Epithel gebildete Ausführungsgänge von annähernd normalem Aussehen, während der Durchtritt eines Ausführungsganges durch das Epithel nie beobachtet werden konnte.

Was nun die die verschiedenen geschilderten Schlauchformen zusammensetzenden Elemente betrifft, so will ich mit der Beschreibung der großen *Hohlräume* beginnen. Hier finden wir als Begrenzung derselben einschichtiges, kubisches, manchmal auch ganz abgeplattetes Epithel mit gut färbbarem Kern und Protoplasma. An einzelnen Stellen verbreitert sich jedoch das Epithel innerhalb einer kurzen Strecke auf 3—4 Zellreihen. Es scheint sich dabei um eine lokale Zellproliferation zu handeln, welche, wie man gelegentlich sieht, zur Bildung von Sprossen führt, innerhalb welcher es zur Entwicklung eines neuen, kleinen, mit dem großen in Verbindung stehenden Hohlraumes kommt. Solche kleine, einer großen Cyste knospenartig aufsitzende Ausbuchtungen sind in den Präparaten recht häufig zu finden. An manchen Stellen, und zwar nur dort, wo die Begrenzung der Hohlräume von dem einschichtigen, kubischen Epithel gebildet wird, sehen wir nach außen zu auf dasselbe folgend eine wohlentwickelte Schichte epithelialer Muskulatur, die durch ihr mit breiter Basis aufsitzendes, gegen das Epithel zu kuppenförmig gerundetes Protoplasma und die Einkerbungen zwischen ihnen, denen zahnartige Fortsätze des Epithels entsprechen, einen ungemein charakteristischen Anblick gewähren. Hervorgehoben sei, daß nicht wenige dieser Zellen noch einen Kern oder Fragmente eines solchen enthalten. Dies ist der Befund an den exzessiv großen cystischen Gebilden. Bei den kleineren ist das Epithel stets zweischichtig, aus kubischen oder auch flachen Zellen bestehend. Eine epitheliale Muskulatur fehlt hier stets. Diese Hohlräume sind entweder leer oder sie enthalten eine mit Eosin sich färbende Masse von fädiger Struktur. Hier handelt es sich schon nach dem

Befunde des zweischichtigen Epithels offenbar um Abkömmlinge des Ganges, deren Epithel keine weitere Differenzierung erfahren hat.

Die *lumenlosen Schlauchabschnitte*, die in ihrer Form annähernd an normale Schweißdrüsen erinnern, bestehen aus einem einschichtigen, zylindrisch bis kubischem Epithel, das im großen und ganzen in ziemlich regelmäßiger Anordnung vorliegt. An den größeren unter ihnen ist ein deutlich und gut entwickeltes Myoepithel, dessen Zellen manchmal in ihrem oberen Anteil einen deutlichen Kern tragen, sichtbar. Daneben finden sich aber auch kleine, aus 2 und 3 Zellen bestehende Elemente, bei denen es anscheinend zu irgendeiner Differenzierung noch nicht gekommen ist. Wahrscheinlich handelt es sich hier nur um ganz rudimentäre Bildungen; ihre Zugehörigkeit zu den Schweißdrüsen muß vor allem aus ihrer Lage innerhalb eines Komplexes von solchen erschlossen werden. Bei manchen dieser größeren, also

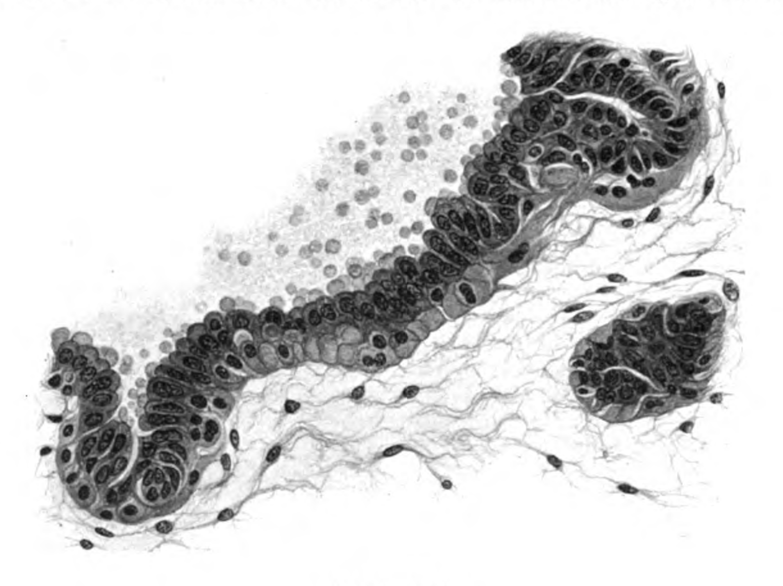


Abb. 4. 400 1.

schon offenbar auf einer höheren Stufe der Entwicklung angelangten Schläuche werden an den Zellen Veränderungen wahrgenommen, die wohl nur als Zeichen beginnender Drüsenfunktion gedeutet werden können. So z. B. findet man gelegentlich an solchen lumenlosen Schlauchquerschnitten, die sonst ganz dem oben geschilderten Typus entsprechen, daß einzelne oder mehrere Zellen gegenüber den anderen wesentlich vergrößert erscheinen, eine hochzylindrische, nach der Mitte zu sich etwas verjüngende Form annehmen, wobei das Protoplasma sich auch in der Farbe von dem der übrigen Zellen unterscheidet, indem es blässer scheint und einen exquisit bläulichen bis blauweißen Farbenton aufweist.

Diese Bilder führen uns nun zu jenen Schläuchen, die sowohl in Form und Größe sowie durch ein deutlich vorhandenes Lumen die *größte Ähnlichkeit mit normalen Knäueldrüsen* an den Tag legen. Ihr Bau entspricht dem im Vorigen beschriebenen Bilde: Einschichtiges, zylindrisches, regelmäßig angeordnetes Epithel, das sehr gut entwickelten epithelialen Muskelzellen aufsitzt. Die Färbbarkeit der Kerne ist eine außerordentlich gute, viel intensivere als an den Zellen der lumenlosen Abschnitte,

ihre Größe eine bedeutendere. Schon hierin liegt ein Hinweis, daß wir es hier mit funktionstüchtigem Drüsenepithel zu tun haben.

In der Tat sind nun auch fast an allen diesen Abschnitten Sekretionsvorgänge, und zwar meist recht lebhafter Art festzustellen. Die am meisten in die Augen fallende Erscheinung besteht darin, daß wir im Lumen dieser Schläuche ganz eigenartige Gebilde wahrnehmen. (Abb. 4.) Es sind dies kreisrunde Scheibchen verschiedener Größe, die sich mit Eosin wie das Zellplasma rot färben und die frei innerhalb des Lumens liegen. Ihre Zahl wechselt; in vielen Schläuchen ist sie eine sehr große, so daß der ganze zentrale Hohlraum von ihnen dicht erfüllt ist. Auf die sich erhebende Frage nach der Herkunft dieser eigentümlichen Granula scheinen uns gewisse Bilder in den Präparaten Auskunft zu geben. Während der Großteil der kleinen Kugeln oder Scheibchen frei im Lumen der Drüse schwebt, finden wir auch solche, die den Epithelzellen aufsitzen, ja sogar manche darunter, welche direkt in den Kontur der Zelle übergehen resp. mit dem Plasma derselben verschmolzen scheinen, so daß sie nur zur Hälfte als halbkugeliges oder zungenförmiges Gebilde in das Lumen vorragen, im übrigen aber der Zelle angehören. Oder mit anderen Worten ausgedrückt, liegen hier Bilder vor, die uns die Genese der Granula in der Weise nahelegen, daß dieselben aus dem Protoplasma der Epithelzelle zunächst abgeschnürt und später ausgestoßen werden; die Granula stellen danach einen Teil des Protoplasmas dar. Tatsächlich können wir an manchen der Zellen eigenartige Veränderungen wahrnehmen, indem dieselben größer, vor allem höher erscheinen und sich an ihrem oberen Pol gegen das Lumen zu vorwölben, alles Zeichen, die auf einen *sekretorischen Vorgang* derselben hinweisen.

Es sollen nun noch kurz diejenigen Drüsenabschnitte bzw. Abkömmlinge der Gänge, an denen wir ganz merkwürdige, *gabel- und geweihartig verzweigte Formen* gesehen haben, besprochen werden. Auch an ihnen können wir solche mit und ohne Lumen unterscheiden. Prinzipiell verschiedene Beobachtungen gegen die früher beschriebenen Verhältnisse sind an ihnen nicht zu verzeichnen. Diejenigen dieser Gebilde, die ein mehr oder weniger deutliches Lumen erkennen lassen, tragen ein zylindrisches einschichtiges Epithel, Plasma und Kerne erweisen sich als gut tingibel; nach außen zu schließen sich daran gut entwickelte epitheliale Muskelzellen. Im Innern können Sekretionsvorgänge gleich den oben beschriebenen wahrgenommen werden, indem auch hier eine verschieden große Zahl der roten Granula, im Lumen liegend oder auch erst aus den Zellen tretend, vorgefunden wird.

Die *lumenlosen Abschnitte* zeigen, was das Epithel betrifft, weniger regelmäßigen Bau. Stellen mit wohlgeordnetem einschichtigen Epithel werden von solchen, an denen plötzlich 3—4 Zellreihen übereinander liegend, abgelöst. Protoplasma und Kern sind weniger intensiv als bei der vorigen Gruppe gefärbt — es macht ganz den Eindruck, als ob man es hier mit zwar in lebhafter Wucherung befindlichen, aber in der Differenzierung noch nicht weit vorgeschrittenen Gebilden zu tun hat. Daß es sich dabei tatsächlich um Schläuche, und zwar von Gängen, neugebildete, wenn auch rudimentär ausdifferenzierte handelt, kann kaum bezweifelt werden; ihre Lagerung im Komplex derselben, das an manchen Stellen recht typische Epithel der Zellen wie das stellenweise vorhandene Myoepithel sprechen eindeutig dafür.

Wenn wir nun die an den Schweißdrüsen gemachten Wahrnehmungen zusammenfassend überblicken, so müssen auch hier *Wucherungsvorgänge* an den nach *Größe wie nach Zahl enorm vermehrten* Komplexen in erster Linie genannt werden. Der Reichtum und die Vielgestaltigkeit der Formen, die uns an den einzelnen Drüsenabschnitten entgegentreten, ist ein ungemein großer. An vielen derselben ist die *Ähnlichkeit mit*

den normalen Gebilden dieser Art eine recht große, andere zeigen *gabelige und geweihartige Formen*, indem eine reichliche Bildung von Sprossen nach verschiedenen Richtungen hin erfolgt, wozu dann noch größere und kleinere, *lacunenartige Erweiterungen* von runder oder unregelmäßiger Begrenzung kommen. *Gerade dieser Umstand, daß solche dichotomisch verzweigte Schlauchbildungen vorliegen, muß besonders betont werden, da er uns als ein Hauptargument dafür erscheint, daß es sich um Neubildungen handelt, da an normalen Schweißdrüsen sowohl Tubuli wie Ausführungsgänge niemals Verzweigungen aufweisen.*

Viele dieser Formen tragen eine außerordentlich, wohl über die Norm entwickelte Schicht epithelialer Muskulatur. Die Mannigfaltigkeit der Bilder wird weiters dadurch erhöht, daß wir teilweise wirkliche Schläuche mit zentralem Lumen, teils auch nur solide Epithelzapfen, bei denen es zur Lumenbildung überhaupt nicht gekommen ist, sehen. In ersteren vollzieht sich ein lebhafter Sekretionsvorgang.

Diese lebhaften Wucherungsvorgänge haben aber — und das verdient besonders hervorgehoben zu werden — *nirgends* zu Bildungen geführt, die als *normale Schweißdrüsen* bezeichnet werden könnten. Selbst an den Drüsenabschnitten, an denen Form und feinerer Bau sehr an die normalen Verhältnisse erinnern und auch ein Funktionieren der Drüse außer Zweifel steht, ist es gerade die *Art des hier angetroffenen Sekretionsvorganges*, der bis zu einem gewissen Grad einen Unterschied gegenüber normalen Schweißdrüsen dieser Gegend bildet. Dieselben zeigen in der Regel einen Sekretionstypus, wie wir ihn als für die bei Menschen überwiegenden, sog. kleinen Schweißdrüsen charakteristisch kennen. Derselbe ist dadurch gekennzeichnet, daß aus den Zellen ein flüssiges Sekret ausgepreßt wird, ohne daß dabei die Zelle zugrunde geht — ein Vorgang, der von *Schiefferdecker*[1]) als ekkrine Sekretion bezeichnet wird. Daneben kommen allerdings bei Frauen an Brust- und Bauchhaut auch große Schweißdrüsen vor. Doch scheinen diese letzteren hier verhältnismäßig spärlich zu sein, wenigstens nach den zur Kontrolle vorgenommenen Untersuchungen von normalen Hautstücken dieser Gegend. Es bestünde daher auch die Möglichkeit, daß die Wucherungsvorgänge im vorliegenden Fall von präexistenten Drüsen, resp. Ausführungsgängen dieses Drüsentypus ihren Ausgang genommen hätten. Immerhin muß es — mag es sich auch nur um quantitative Differenzen handeln — als bemerkenswert am vorliegenden Befund angesehen werden, daß es hier zu einer Abweichung von dem gewohnten Sekretionstypus gekommen ist, insoferne als wir hier fast keine nach dem ekkrinen Typus funktionierende Drüsen finden, sondern nur Bilder sehen, wie sie dem Sekretionsvorgang an den großen, beim Menschen in der

[1]) *Schiefferdecker*, Die Hautdrüsen des Menschen und der Säugetiere, ihre biologische und rassenanatomische Bedeutung. Biol. Zentralbl. **37**, 534.

Regel nur an ganz bestimmten Hautstellen (Axilla, bei Frauen auch Mons veneris und Labia maiora) und da neben ekkrinen Drüsen vorkommenden, Schweißdrüsen entsprechen (apokrine Sekretion *Schiefferdecker*).

Die apokrine Sekretion unterscheidet sich bekanntlich von der ekkrinen vor allem dadurch, daß es sich nicht um ein einfaches Auspressen von Flüssigkeit handelt, sondern um einen Vorgang, der vor allem durch den Austritt von Plasma aus der Zelle gekennzeichnet wird, wobei die Zelle selbst eigenartige, sich in Zyklen wiederholende Veränderungen erfährt. Gelegentlich können dabei dann, wie bekannt, Zellen in toto abgestoßen werden.

Es würde den Rahmen dieser Mitteilung weit überschreiten, wenn näher auf die in letzter Zeit ja viel diskutierte Frage der ek- und apokrinen Sekretion eingegangen würde. Ich verweise diesbezüglich auf die ausführlichen Arbeiten von *Schiefferdecker* (l. c.) und *Brinkmann*[1]), welche dieselbe nicht nur in morphologisch, sondern auch vergleichend anatomisch und biologischer Bedeutung behandeln.

Für den vorliegenden Fall handelt es sich hauptsächlich um die Feststellung, daß unter pathologischen Bedingungen bei einer Neubildung von Schweißdrüsen, wahrscheinlich aus präexistenten Gängen stellenweise Differenzierungsvorgänge aufgetreten sind, welche zu einem Endeffekt führten, daß das sezernierende Epithel nicht mehr nach dem zu erwartenden physiologischen, ekkrinen Sekretionstypus funktionierte, sondern eine Annäherung an den apokrinen Typus der Sekretion erfahren hat.

Jedenfalls handelt es sich dabei um eine sehr seltene Erscheinung, was auch *Schiefferdecker*[2]) in seiner jüngsten Beschreibung derartiger Sekretionsvorgänge, am Kopfe eines Sudannegers beobachtet, betont.

Für unseren Fall darf man vielleicht zu dieser Frage der folgenden, allerdings nur mit aller Reserve vorzubringenden Überlegung Raum geben. Der krankhafte Prozeß spielt sich an einer Körperstelle ab, die phylogenetisch dadurch besonders gekennzeichnet erscheint, daß sie in einem Abschnitt liegt, der beim Tier mit dem Genitale einerseits, den Mammae und Axillen andererseits einen umgrenzten, als Muscularis sexualis oder Sexualrinne bezeichneten Bezirk bildet, in dem apokrine Drüsen in großer Zahl vorzukommen pflegen. Es wäre nun immerhin möglich, daß die in der Phylogenese verlorengegangenen Fähigkeiten eines Epithelbezirkes unter abnormen Verhältnissen in gewisser Hinsicht neu hervortreten. Und es wäre in diesem Falle das Zustandekommen der eigenartigen Schweißdrüsenbildung als ein atavistisches Zeichen, als ein Rückschlag auf eine frühere Entwicklungsstufe zu deuten. Wenn diese Annahme zuträfe, wären die Veränderungen an den Schweißdrüsen vor allem der Besonderheit des Terrains zuzuschreiben und würden unter

---

[1]) *Brinkmann*, Die Hautdrüsen der Säugetiere. Ergebn. d. Anat. u. Entwicklungsgesch. **20**, 1173.

[2]) *Schiefferdecker*, Über morphologische Sekretionserscheinungen in den ekkrinen Hautdrüsen des Menschen. Arch. f. Dermatol. u. Syphilis **132**, 130.

gleichen Bedingungen an anderen Körperstellen nicht zu erwarten sein. Trotz des Hypothetischen dieser Annahme ist vielleicht ein kurzer Hinweis auf die Möglichkeit eines derartigen Zusammenhanges nicht unangebracht.

Überhaupt begegnet die Deutung der mannigfachen, an den Schweißdrüsen beschriebenen Veränderungen hinsichtlich ihrer Entstehung nicht unbeträchtlichen Schwierigkeiten. Jedenfalls liegen die Dinge hier ungleich verwickelter als an den Talgdrüsen. Während dort die Neubildung von Drüsenelementen und die Art ihrer Entwickelung direkt vom und im Oberflächenepithel aus den ganz eindeutigen Bildern erschlossen werden konnte, harren hinsichtlich der Schweißdrüsen mannigfache Fragen der Beantwortung.

Daß eine Neubildung von Schweißdrüsen überhaupt stattgefunden hat, darf wohl als sicher gelten. Die enorme Vermehrung, was Zahl und Größe der einzelnen Drüsenschläuche anlangt, kann nur in diesem Sinne gewertet werden. Aber schon die Frage, ob außer den zweifellos vorhandenen Neubildungen nicht auch noch alte, präexistente vorhanden sind, begegnet Schwierigkeiten. Drüsen von normalem Aussehen fehlen ja gänzlich. Doch spricht dies nicht absolut gegen die Möglichkeit, daß es sich teilweise um präexistente Drüsen handelt. Denkbar wäre es, daß letztere unter den abnormen Verhältnissen die geschilderten Änderungen erfahren haben. Weiter: Von wo aus ist die Neubildung erfolgt? Die Annahme, daß die Entstehung in gleicher Weise wie bei den Talgdrüsen von der Oberflächenepidermis ausgegangen sei, kann durch keinen objektiven Befund gestützt werden, da sich nirgends ein Zusammenhang mit dem Oberflächenepithel findet. Am nächsten liegt es wohl anzunehmen, daß wie ja gewöhlich die Bildung der Drüsen vom Ausführungsgang aus erfolgt ist. Aus dieser Annahme ergeben sich die weiteren Fragen: Sind es neugebildete oder präexistente Gänge, von denen aus die Wucherungsprozesse ihren Ausgang nehmen? Ich möchte mich für letzteres entscheiden, da eine Neubildung von Gängen nach völligem Zugrundegehen der alten auch nur wieder von der Oberflächenepidermis aus hätte erfolgen können, wofür, wie erwähnt, keine Anhaltspunkte vorliegen.

Die Möglichkeit freilich, daß daneben auch noch der Modus einer Entwicklung der Gänge vom Oberflächenepithel statthaben könnte, wird man trotz des Fehlens diesbezüglicher Befunde nicht strikte negieren dürfen. Embryonal besitzt das Epithel jedenfalls die Fähigkeit, beide Arten von Drüsen entstehen zu lassen. Wenn es die später verlorengehende Fähigkeit unter besonderen Bedingungen nach einer dieser Richtungen (Talgdrüsen) wiedererlangt, wird man eine derartige Möglichkeit auch für die andere prinzipiell zugeben müssen. Aber, wie gesagt, positive Befunde diesbezüglich konnten nicht erhoben werden.

Als *Zusammenfassung* der an den verschiedenen Hautschichten und in ihr gelegenen Anhängegebilde erhobenen Befunde zeigt sich, daß es *unter der Einwirkung eines durch lange Jahre sich fortsetzenden*

Reizes zu einem vollständigen Umbau derselben gekommen ist, der nicht nur in *morphologischer*, sondern auch in *funktioneller Hinsicht* deutlich zutage tritt. Von besonderem Interesse sind diesbezüglich die *Veränderungen des Epithels*, das nicht nur selbst intensive Verbreiterung erfahren hat, *sondern in einen Zustand zurückversetzt erscheint, der in gewissem Sinne dem embryonalen gleichzusetzen ist.* So kommt es zur *Neubildung von Talgdrüsen, die in derselben Weise von dem Oberflächenepithel aus erfolgt wie während der Fötalperiode.* Aber auch in den *Schweißdrüsen herrscht lebhafte proliferative Tätigkeit,* allerdings hier, ohne daß wir den Ausgangspunkt derselben so genau festzustellen in der Lage wären wie an den Talgdrüsen. *Die neugebildeten Hautdrüsen erreichen aber nirgends die physiologische Höhe, sondern bleiben bis zu einem gewissen Grade rudimentär.* Dementsprechend erweist sich auch die Funktion derselben als nicht normal, was besonders an den Schweißdrüsen in Form eines eigenartigen Sekretionsvorganges ersichtlich wird.

Von gewisser prinzipieller Wichtigkeit sind die Veränderungen des Epithels in funktioneller Hinsicht, die in ihnen die Fähigkeiten längst vergangener Lebensperioden erstehen lassen. Normalerweise stellt die Epidermis des Erwachsenen ein außerordentlich differenziertes Gewebe dar, bei dem auch proliferative Vorgänge sich nur in gewisser, streng vorgezeichneter Richtung bewegen. Eine Abweichung von dieser tritt beim Erwachsenen nur äußerst selten in die Erscheinung, wie im vorliegenden Falle, und hat dann wohl eine *Abnahme der Differenzierung* zur Voraussetzung. Darauf hat ganz besonders *Ribbert* in einer Arbeit über „Umbildungen an Zellen und Geweben" hingewiesen und führt unter den Ursachen für die Abnahme der Differenzierung Veränderungen der Zellen an, welche dieselben nicht nur gelegentlich der Regeneration, sondern vor allem durch Entzündungen des Interstitiums erfahren. Mit dieser Erklärung *Ribberts* scheinen nun auch die Verhältnisse unseres Falles tatsächlich getroffen zu sein, so daß wir als *primär die im Bindegewebe durch den fortgesetzten Reiz, den der austretende Darminhalt auf die betreffende Hautstelle ausübte, etablierte Entzündung ansehen müssen welche ihrerseits wieder die Ursache für die Veränderungen im Epithel abgegeben hat.*

Wenn wir nun die Ergebnisse vorliegender Untersuchung mit Rücksicht auf die im Titel zum Ausdruck gebrachte Fragestellung zusammenfassen, so ist zu sagen, daß unter gewissen abnormen Bedingungen *eine postfötale Neubildung von Hautdrüsen zweifellos vorkommt. Für die Talgdrüsen ist eine Entstehung direkt vom Oberflächenepithel mehrfach und auch in der vorliegenden Beobachtung erwiesen. Die Neubildung der Schweißdrüsen erfolgt durch Wucherung präexistenter Ausführungsgänge,* doch ist auch der ersterwähnte Bildungsmodus nicht ganz von der Hand zu weisen. Weder morphologisch noch funktionell erreichen die neugebildeten Drüsen die physiologische Höhe.

(Aus dem Institut für Schiffs- und Tropenkrankheiten in Hamburg
[Direktor: Obermedizinalrat Prof. *Nocht*].)

Über das Verhalten von Lösungen einiger Bismutyltartarate bzw. deren Mischungen mit Blutserum bei der Ultrafiltration.

Von

S. Sei (Hiroshima, Japan)
(Abteilung Prof. Giemsa).

(Eingegangen am 26. Juni 1923.)

Gelegentlich seiner Studien mit *Natrol* (= Monobismutylnatriumtartarat mit einem Überschuß an Natriumtartarat) an Lueskaninchen hatte *Giemsa*[1]) die Beobachtung gemacht, daß in Wasser gelöste und unter die Haut gespritzte Dosen des Mittels, die wenig unterhalb der Heildosis lagen, aber noch eine deutliche Beeinflussung der Parasiten erkennen ließen, sehr lange Zeit hindurch ihre Wirkung ausübten, viel länger z. B. als die bekannten Arsenobenzole. Der Autor schloß hieraus, daß auch derartig einverleibte Bismutyltartarate, und zwar vermutlich als Wismut-Eiweiß-Verbindungen, verhältnismäßig lange im Körper verbleiben, und daß sie daher vielleicht auch in der klinischen Praxis zu demselben therapeutischen Erfolg führen dürften, wie die Bi-Depots, welche man durch Injektion schwerlöslicher öliger Suspensionen nach Art des Trépols hervorruft. Es ist bekannt, daß man letztere besonders in Frankreich geübte Methode hauptsächlich deshalb bevorzugt, weil man glaubt, durch diese Depots das Herabsinken des Wismutspiegels unter die wirksame Höhe in bequemer Weise verhüten zu können.

Im Verlauf weiterer Arbeiten konnten *Giemsa* und *Weise*[2]) feststellen, daß diese nachhaltige Wirkung in noch stärkerem Maße bei anderen leichtlöslichen Bismutyltartaraten in Erscheinung trat, und zwar in besonders ausgeprägter Weise bei einem *Natriumtribismutyltartarat*, das von den Autoren mit „*Bi 5*“ bezeichnet wurde. Diese Verbindung, die bei Versuchen mit Syphiliskaninchen einen erheblich besseren chemotherapeutischen Index als das Natrol aufwies, hatte auch im Gegensatz zu diesem ziemlich ausgesprochene trypanozide Eigenschaften, so daß es gelang, Nagana-Mäuse durch eine einmalige Injektion völlig zu heilen. Auch bei diesen Versuchen, die von mir auf Anregung von Prof. *Giemsa* erweitert und insbesondere auch auf andere Trypanosomenarten ausgedehnt wurden, konnte die gleiche nach-

haltige Wirkung beobachtet werden. Wurden beispielsweise Nagana-Mäusen mit positivem Parasitenbefund knapp unterhalb der subtherapeutischen Dosis liegende Mengen des Mittels eingespritzt, so verschwanden die Erreger auf Wochen aus dem peripheren Blut, um dann an einzelnen Tagen in spärlicher Anzahl wieder zu erscheinen, bisweilen abermals zu verschwinden, bis sie schließlich in größerer Menge auftraten und dann den Tod herbeiführten.

Es lag nah, auch für diese Erscheinung ein entsprechend langes Verweilen wirksamer Bi-Mengen im Organismus verantwortlich zu machen und anzunehmen, daß das Präparat hierbei mit den Gewebs- bzw. Serumproteinen eine mehr oder weniger feste Verbindung einging. Wir wissen, daß sich derartige Vorgänge auch nach Einverleibung anderer chemotherapeutischer Mittel abspielen, und insbesondere wurden sie bei dem neuesten Trypanosomenmittel „*Bayer 205*" durch *Mayer, Zeiss, Giemsa* und *Halberkann*[3]) sichergestellt.

Nachdem sich hierbei die Ultrafiltration als ein sehr brauchbares und bequemes Mittel zur Entscheidung dieser Frage erwiesen hatte, wurde versucht, diese Methode auch in vorliegendem Falle zur Klärung der Sachlage heranzuziehen. Von biologischen Versuchen nach Art der seinerzeit mit „*Bayer 205*" angestellten, bei denen die Einwirkung des durch Ultrafiltration teilweise oder ganz vom Eiweiß befreiten Serums auf Nagana-Trypanosomen studiert wurde, mußte allerdings abgesehen werden, weil der chemotherapeutische Index der Bi-Präparate diesen Erregern gegenüber im Vergleich zu dem von „Bayer 205" viel zu ungünstig war, als daß man sich von derartigen Studien Erfolg hätte versprechen können. Zu entsprechenden Versuchen am Syphiliskaninchen, welche etwas aussichtsreicher schienen, reichte vorläufig das Tiermaterial nicht aus.

So beschränkte ich mich zunächst darauf, zu untersuchen, inwieweit Serumeiweiß in vitro bestimmte Wismutpräparate zu binden vermag, und zu sehen, ob sich hierbei Unterschiede zeigten, welche mit der Toxizität und antiluetischen Wirkung dieser Arzneistoffe in irgendwelchen Beziehungen standen.

Die benutzten Präparate waren die 3 *Bismutyltartarate*, mit denen sich *Giemsa* und *Weise*[2]) schon eingehend beschäftigt hatten, und die sich chemisch dadurch voneinander unterscheiden, daß sie 1, 2 bzw. 3 BiO-Gruppen im Molekül enthalten. Die Verbindung mit einem BiO wurde seinerzeit mit „*Natrol*" bezeichnet. Sie enthielt überschüssiges Natriumtartarat und zeigte deshalb einen Bi-Gehalt von nur 12,5%. Die mit 2 BiO (Bi-Gehalt 63,5%) wurde von den Autoren „*Bi 7*" genannt, die mit „*3* BiO" (Bi-Gehalt 71%) „*Bi 5*". Auch im nachstehenden sollen diese Benennungen beibehalten werden.

Alle 3 Präparate lösten sich in Wasser molekular, denn solche Lösungen diffundierten durch Pergament (Dialysierhülsen von *Schleicher* und *Schüll*) und erschienen annähernd quantitativ im Ultrafiltrat, wenn durch eine 6 proz., Serumproteine vollkommen zurückhaltende Collodiummembran filtriert wurde. Nachstehende Zahlen geben hierüber Aufklärung

Tabelle 1.

Präparate	Natrol	Bi 7	Bi 5
Prozentgeh. d. Lösung an Substanz			
vor der Filtration	1,000%	1,000%	1,000%
nach der Filtration	0,980%	0,990%	0,965%

Infolge dieser Lösungsverhältnisse waren alle 3 Präparate für die beabsichtigten Versuche vorzüglich geeignet, denn für den Fall, daß sich durch Vermischen ihrer Lösungen mit Serum Wismuteiweißverbindungen bildeten, mußten diese infolge ihrer Kolloidnatur von der Membran zurückgehalten werden, und das Ultrafiltrat mußte einen entsprechend geringeren Gehalt an Substanz bzw. Bi aufweisen.

Zur Ultrafiltration diente der kürzlich von *Giemsa*[4]) angegebene Apparat, der sich mir infolge seiner Leistungsfähigkeit und Handlichkeit vorzüglich bewährt hat. Es wurde der 16 × 1,8-cm-Filtrierzylinder benutzt und eine aus 6 proz. Collodium bereitete Membran, die vor der Filtration mit physiologischer Kochsalzlösung gründlich durchgespült worden war. Die ersten 10 ccm des Ultrafiltrates wurden fortgegossen, weil sie erfahrungsgemäß noch aus der Filtrierhülse stammende Flüssigkeit enthalten. Bezüglich der sonstigen Handhabung des Apparates sei auf die entsprechende Originalliteratur verwiesen.

Es wurden folgende Mischungen hergestellt:

Je 120 ccm frischen Rinderserums wurden in einem Glaszylinder bei Zimmertemperatur mit

1. 30 ccm 5 proz. Lösung von Natrol (= 1,5 g Natrol);
2. 30 „ „ „ „ Bi 7 (= 1,5 g Bi 7);
3. 30 „ „ „ „ Bi 5 (= 1,5 g Bi 5).

Tabelle 2.

Gemische	*Serum + Natrol* (Natrol = 12.5% Bi)	*Serum + Bi 7* (Bi 7 = 63,5% Bi)	*Serum + Bi 5* (Bi 5 = 71% Bi)
Gehalt an *Gesamt-Bi* in 100 ccm der Mischungen	0,125 g	0,635 g	0,710 g
Gehalt an *molekular* gelöstem Bi in 100 ccm Ultrafiltrat:			
a) des sofort nach Herstellung filtrierten Gemisches . . .	0,075 g	0,038 g	0,028 g
b) des 18 Stunden nach Herstellung filtrierten Gemisches. .	0,022 g	0,025 g	0,007 g
Prozentual waren somit an Bi *molekular* gelöst geblieben:			
a) ca. 3 Stunden nach Bereitung des Gemisches	60%	6%	4%
b) ca. 21 Stunden nach Bereitung des Gemisches	18%	4%	1%
Prozentual waren vom Bi in den *kolloidalen* Zustand übergegangen:			
a) ca. 3 Stunden nach Bereitung des Gemisches	40%	94%	96%
b) ca. 21 Stunden nach Bereitung des Gemisches	82%	96%	99%

homogen vermischt. Die Gemische enthielten somit in 100 ccm 1 g der betreffenden Bi-Präparate. Die Hälfte davon wurde sofort der Ultrafiltration unterworfen, die andere, nachdem die Zylinder 18 Stunden lang in einen Brutschrank von 37° gestellt worden waren. Tatsächlich hatten die Präparate aber Gelegenheit, noch länger auf die Proteine einzuwirken, da jede Filtration etwa 3 Stunden in Anspruch nahm. Über den Ausfall der Versuche gibt Tabelle 2 Aufschluß.

Daraus ist ersichtlich, daß die genannten Bismutyltartarate ein sehr *differentes Bindungsvermögen gegenüber den Serumproteinen* besitzen, und daß dasselbe in sehr auffallender Weise mit dem Bi-Gehalt der betreffenden Verbindungen steigt. Dieser Befund ist in vielerlei Hinsicht von Interesse, und zwar besonders im Hinblick auf die *Toxizitätsverhältnisse* dieser 3 Präparate.

Nach *Giemsa* und *Weise* (l. c.) gestaltet sich deren Dosis bene tolerata bzw. Dosis letalis bei *subcutaner* Anwendung, wenn man sie auf den Bi-Gehalt der Substanzen berechnet und die Werte beim Natrol mit 1 einsetzt, wie folgt:

Tabelle 3.

		I (Natrol)	II (Bi 7)	III (Bi 5)
Mäuse (subcutan) . . .	Dosis tol.	1,00	33,92	68,62
	Dosis letal.	1,00	36,29	70,85
Kaninchen (subcutan)	Dosis tol.	1,00	5,40	8,10
	Dosis letal.	1,00	5,86	9,57

Mit anderen Worten: Man kann einer Maus 33,92 bzw. 68,62 mal mehr Bi einverleiben als vom Natrol-Wismut, wenn man das Metall in Form von Bi 7 bzw. Bi 5 einspritzt. Es bestehen somit ausgeprägte Beziehungen zwischen dem Eiweißbindungsvermögen der Präparate (Tab. 2) und ihrer Toxizität (Tab. 3), und zwar insofern, als letztere in umgekehrtem Verhältnis zu ersterem abnimmt, und wir dürften wohl kaum fehlgehen, wenn wir annehmen, daß die relativ geringe Organgiftigkeit der wismutreicheren Präparate in der Hauptsache dadurch bedingt ist, daß die anfangs molekular gelösten und leicht dialysablen Substanzen durch Verkettung mit dem Eiweiß aus dem molekularen Zustand in den kolloidalen übergehen, wodurch die Aufnahme in den Kreislauf wesentlich erschwert wird. Im besten Einklang hiermit steht die Beobachtung, daß intramuskulär eingespritzte Lösungen des Natrols, selbst solche von 10 proz. Stärke glatt resorbiert werden, solche von Bi 7 und in noch stärkerem Maße solche von Bi 5 zur Bildung von Depots in näherer Umgebung der Einstichstellen neigen, die erst allmählich abgetragen werden.

Besonderes Interesse verdient das Verhalten der 3 Präparate bei direkter Einführung ihrer wäßrigen Lösung in die Blutbahn. Bekanntlich wirken hierbei Bi-Verbindungen im allgemeinen um das Vielfache (etwa das 10fache) giftiger als bei subcutaner oder intramuskulärer

Applikation, eine Beobachtung, die nach *Giemsa* und *Weise* auch für vorliegende 3 Präparate zutrifft.

Es ist nun sehr bemerkenswert, daß Kaninchen nach Angabe der Autoren auch bei dieser Behandlungsart vom Bi-5-Wismut etwa die 4fach größere Menge vertragen als vom Natrol- bzw. Bi-7-Wismut (Tab. 4).

Tabelle 4.

		I (Natrol)	II (Bi 7)	III (Bi 5)
Kaninchen (intravenös)	Dosis tol.	1,00	0,90	4,43
	Dosis letal.	1,00	1,10	4,18

Dieser Befund ist schwer zu begründen. Wir kommen seiner Erklärung aber vielleicht näher, wenn wir die Toxizitätswerte mit den absoluten Bi-Mengen vergleichen, welche im Vitroversuch nach 18- bzw. 21stündiger Einwirkung der Präparate auf Blutserum noch „*molekular*“ gelöst bleiben (Tab. 2). Sie betragen bei Natrol 0,022 g, bei Bi 7 0,025 g, bei Bi 5 aber nur etwa den 4. Teil, d. h. 0,007 g. Mit diesen Werten stimmt aber auch die Giftigkeit der 3 Präparate — auf den Gehalt an Bi bezogen — auffallenderweise überein, indem Natrol und Bi 7, die ziemlich gleich toxisch wirken, etwa um das 4fache giftiger sind als Bi 5. Hiernach wäre die Giftigkeit dieser Präparate im wesentlichen von der Menge des im Organismus „molekular“ gelösten Wismuts abhängig. Diese Annahme hat freilich zur Voraussetzung, daß das Verhältnis, in welchem sich die in die Blutbahn eingeführten Präparate mit den Proteinen binden, dasselbe ist wie in den Vitroversuchen. Einer solchen Annahme dürften Bedenken kaum entgegenstehen. Nur mit zeitigen Unterschieden wird wohl hierbei zu rechnen sein, und zwar insofern, als in vivo vermutlich die Bindung mit größerer Schnelligkeit erfolgt, weil in diesem Falle die Durchmischung der Präparate mit dem Serum naturgemäß viel inniger sein muß und auch das Zusammentreffen der beiden Komponenten bei höherer Temperatur erfolgt als im Vitroversuch.

Diese primäre Verankerung der betreffenden Präparate würde somit einer Entgiftung gleichkommen, der es zu verdanken ist, daß wir dem Organismus, ohne ihn zu gefährden, relativ große Wismutmengen zuführen dürfen. Solche sind aber für den therapeutischen Effekt von großer Bedeutung, wofür die überlegene Heilkraft spricht, welche Bi 5 dem Natrol und Bi 7 gegenüber bei Kaninchensypilis und bei Nagana zeigt.

Die Frage, in welcher Weise sich später die *Aufspaltung* der entstandenen Wismut-Eiweiß-Verbindungen vollzieht, ohne welche die spezifische Wirkung dieser Präparate kaum denkbar ist, muß vorläufig als ungeklärt betrachtet werden. Daß eine solche allmählich stattfindet, ergibt sich u. a. aus der Ausscheidung von Wismut im völlig eiweiß-

freien Harn nach Einverleibung der Bismutyltartarate. Über diese Ausscheidung, mit deren Studium ich zur Zeit beschäftigt bin, soll später gesondert berichtet werden.

Die im vorstehenden ausgesprochenen Ansichten beziehen sich lediglich auf die erwähnten 3 Wismutpräparate, obschon vermutet wird, daß die Verhältnisse bei Bismutylverbindungen, deren organische Komponenten aus der Weinsäure verwandten Oxysäuren bestehen, sich ähnlich verhalten werden. Bei anderen metallorganischen Präparaten, namentlich denen der Benzolreihe, stehen hinsichtlich der Erklärung der Gift- und Heilwirkung andere Gesichtspunkte im Vordergrunde, auf die heute nicht näher eingegangen werden soll. Immerhin dürfte zu untersuchen sein, ob sich nicht in dem einen oder anderen Falle auch dort Tatsachen feststellen lassen, die auf Analogien zu meinen Befunden schließen lassen. In der Ultrafiltration ist uns ein sehr brauchbares Mittel in die Hand gegeben, verschiedenen Fragen dieser Art erfolgreich nachgehen zu können. Sie hat vor der Dialyse den großen Vorzug, daß eine Verdünnung der Flüssigkeit nicht stattfindet, so daß man nur mit relativ geringen Versuchsmengen zu operieren hat.

Zusammenfassung.

1. Es werden *Ultrafiltrationsversuche* beschrieben, die mit wäßrigen Lösungen dreier komplexer Wismuttartarate bzw. mit Mischungen dieser Lösungen und Rinderserum angestellt wurden. Die hierzu benutzten Präparate enthalten 1,2 bzw. 3 BiO-Gruppen im Molekül.

2. Nach Ultrafiltration der wäßrigen Lösungen für sich allein erscheinen sämtliche Substanzen nahezu quantitativ im Filtrat wieder. Sie *diffundieren auch durch Pergament* und sind demnach molekular gelöst.

3. Nach Ultrafiltration ihrer Mischungen mit Serum gehen hingegen nur Teile der Substanzen in das Filtrat über, und zwar sind diese um so geringer, je mehr BiO-Gruppen die Präparate aufweisen, d. h. je wismutreicher sie sind.

4. Hieraus ist zu schließen, daß Teile der gelösten Substanzen mit dem Serumeiweiß Bindungen eingehen unter Übergang vom molekularen Zustand in den kolloidalen. Die wismutreichste Substanz, „Bi 5“ genannt, geht nahezu restlos in diesen Zustand über.

5. Vergleiche mit der Toxizität der betr. Präparate bei parenteral behandelten Tieren sprechen dafür, daß für diese Giftwirkung in erster Linie das molekular gelöste Wismut verantwortlich zu machen ist.

6. Der Übergang in den Kolloidzustand, der sich auch im Organismus des Tieres abspielt, scheint somit physiologisch einer Entgiftung gleichzukommen, wodurch es möglich wird, dem Körper weit mehr Bi in

Form des wismutreichsten Präparates zuzuführen als in Form der wismutärmeren.

7. Dieses Verhalten ist therapeutisch von Bedeutung.

Literatur.

[1]) *Giemsa, G.*, Die Chemotherapie der Syphilis durch Wismutverbindungen. Münch. med. Wochenschr. 1922, Nr. 41, S. 1452. — [2]) *Giemsa, G.*, und *Weise, W.*, Über weitere chemotherapeutische Studien mit Wismut und über ein hierbei gefundenes antiluetisch hochwirksames Bismutyltartarat. Klin. Wochenschr. 1923, Nr. 27. — [3]) *Mayer, M.*, *Zeiss, H.*, *Giemsa, G.*, *Halberkann, J.*, Weitere Beobachtungen über das Verhalten des neuen Trypanosomenheilmittels „Bayer 205" im Blute. Arch. f. Schiffs- u. Tropenhyg. **26**, 140. 1922. — [4]) *Giemsa, G.*, Über einen einfachen und wirksamen Laboratoriumsapparat zur Ultrafiltration proteinhaltiger Sole. Biochem. Zeitschr. **132**, 488. 1922.

Zur Ätiologie der Menstrualexantheme.

Von
Walter Patzschke und Ernst Sieburg.
(Allgemeines Krankenhaus Eppendorf in Hamburg.)

(Eingegangen am 28. Juni 1923.)

Das Auftreten von Hauterscheinungen zur Zeit der Menstruation hat immer als Beweis für die Möglichkeit des Entstehens von Hauterkrankungen durch innere Ursachen gegolten. Eine Erklärung dafür, wie derselbe physiologische Vorgang der Menstruation bei verschiedenen Individuen verschiedene Efflorescenzen, von den von französischen Dermatologen als „Erysipèles cataménials" bezeichneten Hyperämien der Haut angefangen bis zur Herpes- und Papelbildung hervorrufen kann, ist schwer zu geben. Einen Zusammenhang mit Menstruationsanomalien anzunehmen, hat man aber, solange es sich um das Auftreten von einzelnen Efflorescenzen handelte, bisher keine Veranlassung gehabt. Menstruationsanomalien werden erst zur Erklärung der eigentlichen, ausgedehnten Menstrualexantheme herangezogen: anscheinend typische Krankheitsbilder, die von *Matzenauer* und *Polland*[1]) als „Dermatitis dysmenorrhoica symmetrica" zusammengefaßt worden sind. Von *Wirz*[2]) ist die Frage der Berechtigung einer Präzisierung dieses besonderen Krankheitsbildes aufgeworfen worden. Schon die Überlegung, daß die Häufigkeit der an Dysmenorrhöe leidenden Frauen in keinem Verhältnis zu den beobachteten Krankheitsfällen steht, spricht nach seiner Meinung dagegen. Auch wir sind der Ansicht, daß es hier fließende Übergänge gibt vom einfachen Herpes bis zu den schweren mit Exsudation und Verschorfung einhergehenden Exanthemen. Klinisch möchten wir aber doch diese Exantheme, zu denen auch die von *Kreibich* beschriebenen Fälle von Urticaria symmetrica[3]) und Dermatitis angioneurotica[4]) zu zählen sind, von den einfachen Efflorescenzen trennen, da hier ein sonst bei der Menstruation wenig beobachtetes Symptom ganz in den Vordergrund tritt. Eine allen Anforderungen genügende Nomenklatur stößt bei der Bezeichnung dieser Exantheme

---

[1]) *R. Matzenauer* und *R. Polland*, Arch. f. Dermatol. u. Syphilis **111**, 385. 1912.
[2]) *F. Wirz*, Arch. f. Dermatol. u. Syphilis **136**, 36. 1921.
[3]) *C. Kreibich*, Dermatol. Wochenschr. **71**, 1043. 1920.
[4]) *C. Kreibich*, Arch. f. Dermatol. u. Syphilis **123**, 257. 1918.

unserer Ansicht nach deshalb auf Schwierigkeiten, weil, wie in den Fällen von *Kreibich*, ähnliche Krankheitsbilder sowohl kurz vor dem jedesmaligen Auftreten der Menstruationsblutungen als auch ohne Begleitung von genitalen Blutungen, wenn auch in regelmäßigen Abständen von 3—4 Wochen, auftreten können.

Nun ist bei dem Vorgang, den man als Menstruation bezeichnet, die Blutung zwar das augenfälligste Symptom, biologisch aber nicht das wesentliche. Sicherlich ist er nicht auf das Genitale beschränkt, viele Tatsachen sprechen dafür, daß hier ein polyglandulärer Prozeß vorliegt. Die Dysmenorrhöe ist ein klinisch gebrauchter Sammelbegriff hauptsächlich für subjektive Beschwerden, zusammenfallend wieder mit dem sinnfälligsten Symptom des Menstruationsvorgangs: den genitalen Blutungen, die nach irgendeiner Richtung hin verändert sind. So sind bezüglich der Dysmenorrhöe manche Gynäkologen zu der Anschauung gelangt, daß hier ein von der Menstruation nur dem Grade, nicht dem Wesen nach verschiedener Vorgang zugrunde liegt.

Von dieser Auffassung des Menstruationsvorganges und seiner Störungen ausgehend, erhält auch die Beantwortung der Frage nach der Ätiologie der Menstrualexantheme eine andere Richtung. So sehr es klinisch richtig erscheinen mag, die einzelnen Erscheinungsformen der Exantheme, wie sie nur gelegentlich zur Zeit der Menstruation, sonst aber völlig unabhängig von dieser beobachtet werden, von den schweren, ausgebreiteten, nur im Zusammenhang mit der Menstruation beobachteten Formen, zu trennen, so falsch würde es sein, bei der ätiologischen Prüfung die Menstrualexantheme nicht als ein einheitliches biologisches Problem zu betrachten. Um die Frage der Ätiologie zu klären, müssen wir uns von der Auffassung von *Matzenauer* und *Polland* und anderer Autoren trennen, die nur bei den schweren Krankheitsbildern nach einem besonderen „Toxin" suchten. Für die Entstehung von Exanthemen ist unseres Erachtens nicht nur die Gegenwart einer besonderen chemischen Substanz allein nötig, sondern es müssen mehrere Faktoren beteiligt sein.

Matzenauer und *Polland* nehmen als Ursache der Hauterscheinungen toxische Stoffwechselprodukte infolge Funktionsausfall des Follikelapparates der Keimdrüsen an, die sich in einer Lipoidämie äußert und als solche mit Hilfe einer von *Neumann* und *Herrmann*[1]) angegebenen Trübungsreaktion nachweisbar sein soll. Geringe Mengen dieses Toxins sollen den angioneurotischen Symptomenkomplex hervorrufen, größere an den Gefäßwänden selbst angreifen und zur Entzündung führen. Die Untersuchungsmethodik, auf der diese Befunde basieren, ist allerdings von anderer Seite[2]) als unsicher und für klinische Zwecke nicht verwertbar abgelehnt worden. *Mathes*[3]) denkt andererseits an eine Sensibilisierung des minderwertigen Nervensystems der meist einen asthenischen Habitus aufweisenden Individuen durch innersekretorische Produkte der Keimdrüsen.

---

[1]) *J. Neumann* und *E. Herrmann*, Wien. klin. Wochenschr. **24**, 411. 1911; Biochem. Zeitschr. **43**, 47. 1912.

[2]) *A. Döblin* und *L. R. Grote*, Berlin. klin. Wochenschr. **48**, 1629. 1911.

[3]) *P. Mathes*, Arch. f. Dermatol. u. Syphilis **114**, 185. 1913.

Betrachtet man die Menstrualexantheme als Einheit, so ergeben sich gewisse Analogien zu den *Arzneiexanthemen*. Beide Arten von Exanthemen kommen nur bei besonders dazu „disponierten" Individuen zur Beobachtung, beiden ist ferner die Vielgestaltigkeit der Hauterscheinungen gemeinsam. Eine Gleichstellung von Arzneiexanthem und Menstruationsexanthem in ätiologischer Hinsicht wäre aber erst dann berechtigt, wenn auch im vollkommen normal, ohne jede Hauterscheinungen verlaufenden Menstruationszyklus periodisch besondere Stoffe nachweisbar sind, die wieder verschwinden. Dabei braucht es sich aber im Gegensatz zu den meisten Arzneimitteln gar nicht um sonst körperfremde Substanzen zu handeln, was ja ein Paradoxon wäre, sondern es können hier pharmakologisch aktive Stoffe in Betracht kommen, die zur Zeit der Menstruation vermehrt sind oder ihrer Menge nach sonstwie in einem Mißverhältnis zu anderen aktiven Substanzen des Kreislaufes stehen.

In einer an anderer Stelle[1]) mitgeteilten Untersuchung, die nur insofern skizziert sein mag, als sie hier von Interesse ist, haben wir nachgewiesen, daß Frauen unmittelbar vor und während der ersten Tage der Menstruation mit dem Schweiß einen Stoff ausscheiden, der sich bei der Einwirkung auf biologische Objekte wie *Cholin* verhält. Diese Substanz ist bei Menstruierenden sowohl im Sekret der Handflächen wie der Achselhöhlen als auch der übrigen Körperoberfläche nachweisbar.

In größeren Mengen gewannen wir den Schweiß, indem wir die Versuchsperson etwa 20 Minuten im Glühlichtbade schwitzen und während dieser Zeit den von der Unterbauchgegend in einer Ausdehnung von etwa 20 × 20 cm sezernierten Schweiß in aufgelegten, gewogenen Mulltupfern aufsaugen ließen. Der mit Nährlösungen zehnfach verdünnte Schweiß zeigte bei der Einwirkung auf den isolierten Kaninchendünndarm oder auf das isolierte Herz des Wasserfrosches regelmäßig die Wirkung eines Giftes aus der Muscaringruppe, dessen Effekt durch Atropin verhindert bzw. aufgehoben wurde, während der Schweiß Nichtmenstruierender wirkungslos war. Daß es sich hier tatsächlich um Cholin handelt, konnten wir durch Acetylierung der wirksamen Substanz des Schweißes zeigen. Es ist bekannt, daß dieser Prozeß eine mindestens tausendfache Verstärkung der Cholinwirkung bedingt. Mittels Acetylierung des Hautsekrets stellten wir fest, daß der Schweiß Menstruierender gegen 200—600 mg Cholin auf 1 l berechnet enthält. Aber auch bei Nichtmenstruierenden erwies sich bei Anwendung dieses Verfahrens der Schweiß nicht ganz frei von Cholin, wenn wir es hier auch nur in 80—100 mal geringerer Menge, d. h. zu 2—8 mg im Liter nachweisen konnten.

Von Interesse war dann für uns die Beantwortung der weiteren Frage, ob die Anreicherung des Schweißes mit Cholin zur Zeit der Menstruation auf eine spezifische Hauttätigkeit während der Periode zurückzuführen oder ob die Haut nur Ausscheidungsorgan ist. Im letzteren Falle muß dann auch im Blute eine Vermehrung des Cholingehaltes während der Menstruation nachweisbar sein.

---

[1]) *E. Sieburg* und *W. Patzschke*, Zeitschr. f. d. ges. exp. Med. **36**. 1923.

Wir fanden nun in der Tat bei denselben Individuen gegenüber Cholinmengen von 0,5—8 mg pro Liter Serum im Intermenstruum unmittelbar vor und in den ersten Tagen der Menstruation eine Erhöhung des Cholingehalts auf minimal das 2 fache, maximal das 15 fache, im Durchschnitt unserer Versuche auf das 8,6 fache. Das erscheint zunächst als Mißverhältnis gegenüber der Anreicherung im Schweiß, findet aber eine Erklärung im Verhalten des im Experiment in den Organismus eingeführten Cholins. Denn *Hunt*[1]) fand nach intravenöser Einführung von 5 mg Cholinchlorid pro Kilogramm Kaninchen bereits nach 11 Minuten den Cholingehalt des Blutes wieder auf die Norm reduziert. Nach *Guggenheim* und *Löffler*[2]) läßt sich nach kontinuierlicher intravenöser Zufuhr von Cholin von etwa 4 Stunden Dauer beim Kaninchen zwar vorübergehend eine Steigerung des Cholingehalts des Serums auf das 50 fache des Normalen erzielen, nach beendeter Infusion ist im Serum jedoch nur etwa der 50. Teil der beigebrachten Menge nachweisbar. Da eine sonderliche Vermehrung der Ausscheidung im Harn nicht stattfindet, muß das zugeführte Cholin entweder im Organismus verändert oder von bestimmten Organen gespeichert werden. *P. Ellinger*[3]) untersuchte nach intravenösen Dauerinfusionen mit größeren Cholinmengen bei einer Reihe von Kaninchen die Organe chemisch quantitativ auf Cholin. In allen Fällen fand er die weitaus größte Menge der injizierten Substanz, und zwar bis zur Hälfte der angewandten Menge, in der *Haut* wieder, „die also offenbar als ein Cholindepot anzusprechen ist".

Ergibt sich also aus dem Experiment die Tatsache, daß Elemente der Haut gewissermaßen wie ein Filter das Cholin aus dem Kreislauf eliminieren, so fragt es sich weiter, ob das hier deponierte Cholin örtliche Entzündungserscheinungen hervorrufen kann. Ob die Ergebnisse von *Exner* und *Zdarek*[4]), die nach subcutanen Cholininjektionen bei Ratten Haarausfall und Ulcerationen der Haut beobachteten, *allein* dem Cholin als spezifisch zuzuschreiben sind, erscheint uns nicht ganz sicher; denn die Autoren arbeiteten mit einer stark alkalisch reagierenden Lösung. Wieweit freie Hydroxylionen die lokale Cholinwirkung modifizieren, muß noch erst genauer festgestellt werden.

Das Cholin gehört zu der Gruppe von vagotropen Giften, die den Gefäßtonus herabsetzen. Da es sich um eine Speicherung in der Haut handelt, könnte es nicht überraschen, wenn Efflorescenzen entstehen, die ihre Ursache in einer Labilität des Tonus der Hautcapillaren haben. Letztere scheinen jedoch in dieser Beziehung von Cholin nicht beeinflußt zu werden, wenigstens nicht nach dem Ausfall der *v. Gröer*schen Hautreaktion, die in der Bewertung der Ausdehnung einer durch intracutane Injektion von 0,1 ccm Flüssigkeit gebildeten Quaddel besteht. Denn 0,5%ige Cholinchloridlösungen haben, intracutan beigebracht, keine lokal begrenzten vasodilatatorischen Eigenschaften; sie wirken typisch lymphagog, d. h. sie bewirken eine gesteigerte Ex- und Transsudation, die ja auch jede Entzündungsreaktion einleitet[5]).

[1]) *R. Hunt*, Journ. of pharmacol. a. exp. Therapeut. **7**, 301. 1915.
[2]) *M. Guggenheim* und *W. Löffler*, Biochem. Zeitschr. **74**, 208. 1916.
[3]) *P. Ellinger*, Münch. med. Wochenschr. **61**, 2336. 1914.
[4]) *A. Exner* und *E. Zdarek*, Wien. klin. Wochenschr. **18**, 90. 1905.
[5]) *F. v. Groer* und *A. F. Hecht*, Zeitschr. f. d. ges. exp. Med. **33**, 37 und 55. 1923.

Daß Cholin *allein* nicht hinreicht, Hauterscheinungen schwereren Grades hervorzurufen, zeigten uns einige Versuche an gesunden Individuen, denen wir geringe Mengen einer 1%igen Cholinchloridlösungen durch seichte Schnitte wie bei der Schutzpockenimpfung in die Haut des Oberarmes beibrachten. Wirkt aber auf einen mit Cholin behandelten Organismus ein weiteres Agens, das u. a. auch an der Haut angreift, ein, so kommt es zu Hauterscheinungen. *Werner*, der sich bemühte, das Cholin als gewebseinschmelzendes Mittel der Krebstherapie dienstbar zu machen, berichtet darüber[1]), daß Allgemeinbehandlung mit Cholin eine Überempfindlichkeit der gesamten Körperoberfläche gegen Strahlenwirkung bedingt, die an sich unwirksame Strahlendosen von Erythemen bis zu Epidermisnekrosen führt. Diese Beobachtungen sind von *Ritter*[2]) und seinen Mitarbeitern bestätigt und ergänzt worden. Die Erzielung eines Erythems durch Röntgenstrahlen wird nach intravenösen Injektionen von Cholinpräparaten mit der halben Strahlenquantität und in der halben Zeit erreicht. Von *Werner* ist daraufhin gefolgert worden, daß die Strahlenwirkung allgemein durch die Mobilisierung bzw. Abspaltung von Cholin aus Körperbestandteilen bedingt sei. Diese Theorie ist aber durch exakte quantitative Cholinbestimmungen in den Geweben vor und nach Strahlenapplikation, die keine wesentlichen Veränderungen ergaben, erschüttert worden.

Wir dürfen nun wohl kaum die Strahlenwirkung mit einem beliebigen andersartigen Reiz auf die Haut identifizieren; die Art der Strahlenwirkung auf den gesamten Organismus ist dafür ein viel zu mannigfaltiger und tiefgreifender Vorgang. Deshalb wäre es falsch, bei Anreicherung der Haut mit Cholin, wie zur Zeit der Menstruation, und bei einer gleichzeitigen beliebigen Irritation der Haut, das Auftreten eines Exanthems zu erwarten. Überlegung und Erfahrung weisen darauf hin, daß hier noch andere Faktoren zum Zustandekommen dieser Reaktion beteiligt sein müssen. „Dysfunktion der Haut" hier einzusetzen, kann doch nur ein Verlegenheitsaxiom sein, solange wir das Wesen dieser besonderen Hilfsgröße nicht näher identifizieren können. Wie die Haut in Abhängigkeit von anderen Organen auf ein und denselben Reiz bei demselben Individuum verschieden reagieren kann, hat *Stahl*[3]) mit Hilfe der *v. Gröer*schen Reaktion dargetan. Diese Hautreaktion ist hiernach abhängig vom Tonus des vegetativen Nervensystems.

[1]) *R. Werner*, Münch. med. Wochenschr. **52**, 691. 1905; Beitr. z. klin. Chirurg. **52**, 51. 1907; Mitt. a. d. Grenzgeb. d. Med. u. Chirurg. **20**, 172. 1909; Strahlentherapie **1**, 442. 1912; Med. Klinik **8**, 1160. 1912; Berlin. klin. Wochenschr. **50**, 435. 1913; Münch. med. Wochenschr. **60**, 2100. 1913. — Vgl. auch *A. Exner* und *E. Zdarek*, l. c.

[2]) *H. Ritter* und *Allmann*, Strahlentherapie **4**, 398. 1914. — *H. Ritter* und *Tamm*, Strahlentherapie **5**, 240. 1914. — *H. Wintz*, Arch. f. Gynäkol. **110**, 397. 1919.

[3]) *R. Stahl*, Klin. Wochenschr. **2**, 1024. 1923.

Beim Überwiegen des Sympathicustonus — durch Sympathicusreizung oder Vaguslähmung — erfolgt eine ausgesprochene und stundenlang anhaltende Verkleinerung, bei Vagusreizung eine Vergrößerung der Quaddelbildung. Eine andere Hautschädigung ist ebenfalls bis zu einem gewissen Grade als eine Funktion des vegetativen Nervensystems angesprochen. Bei Individuen, die eine besonders starke *Pirquet*sche Reaktion aufweisen, läßt sich diese bei gleichzeitiger Sympathicusreizung durch Adrenalininjektion unterdrücken[1]). Beide Male werden also Hauterscheinungen durch einen Antagonisten des Cholins hintangehalten bzw. abgeschwächt.

Es fragt sich, wieweit bei der normalen Menstruation eine Alteration des vegetativen Nervensystems vorliegt. *Mathes*[2]) bezeichnet den Menstruationsvorgang als „das physiologische Urbild des asthenischen Anfalls". *Stiller* prägte ja den Begriff der Asthenie als ein Minus an vitaler Energie im gesamten Organismus, und *Mathes* folgt ihm hier in bezug auf die Menstruation so weit, daß er, „soweit positive Untersuchungen vorliegen, alle Lebensvorgänge als meßbar gehemmt" bezeichnet. Uns scheinen diese Anschauungen mit ihren Anklängen an den Brownianismus vor 140 Jahren in ihrer Verallgemeinerung doch mit den feststehenden Tatsachen nicht ganz in Einklang zu stehen. Gewiß, in der Literatur der Menstrual- und dysmenorrhoischen Exantheme wird immer wieder von einer gleichzeitig bestehenden Übererregbarkeit des Zirkulationsapparates berichtet, von Herzpalpitationen, Druckgefühl in der Herzgegend und Dermographismus, in einzelnen Fällen auch von Krämpfen und Hysterie. Aber diese Allgemeinerscheinungen bei der Menstruation sind doch in ausgeprägter Form mehr Ausnahmen als Regel. Experimentell läßt sich immer nur bei einer bestimmten Gruppe von Menstruierenden eine „Dysfunktion" der Haut gegenüber dem Intervall feststellen. So sah *Bouveyron*[3]) die Hautreaktion auf Tuberkulin nur bei einer Anzahl junger weiblicher Tuberkulöser stärker während der Menstruationsblutungen als im Intervall. *Gans*[4]) impfte mit wäßrigen Organextrakten aus Thyreoidea, Ovarien, Hypophysenvorderlappen und Hypophysenhinterlappen hautgesunde Männer und Frauen intracutan. Bei einer bestimmten Gruppe von letzteren zeigte sich die Hautreaktion kurz vor Eintritt der Menstruation verstärkt. Welche Art von Störungen, die diagnostisch exakt erkennbar sind, diese Gruppe von Menstruierenden aufweisen müssen, um mit Hauteruptionen zu reagieren, ist noch nicht genügend klar

---

[1]) *E. Guth*, Beitr. z. Klin. d. Tuberkul. **53**, 94. 1923.

[2]) *P. Mathes*, Der Infantilismus, die Asthenie und deren Beziehungen zum Nervensystem. Berlin 1912.

[3]) *A. Bouveyron*, Cpt. rend. des séances de la soc. de biol. **85**, 863. 1921.

[4]) *O. Gans*, Dtsch. med. Wochenschr. **47**, 1495. 1921.

erkannt. Nach allem muß man aber annehmen, daß hier das vegetative Nervensystem eine ausschlaggebende Rolle spielt. Zur Prüfung stehen hier die von *Eppinger* und *Heß* bei der Prägung des Begriffes der Vagotonie inaugurierten Methoden der Anwendung pharmakologischer Agenzien zur Verfügung. Sie haben bisher in der Dermatologie kaum Anwendung gefunden, und Zweck dieser Abhandlung, ist auf ihre diagnostische Verwendung bei Exanthemen hinzuweisen.

Wodurch das vegetative Nervensystem zeitweilig in einem veränderten Tonus versetzt wird, ist eine weitere Frage. *Sklarz*[1]) nimmt bei der Erörterung der Ätiologie der multiplen Hautgangrän eine „Labilisierung des Sympathicus" an bei Hyperfunktion der Thyreoidea, wobei Toxine im Blute kreisen und die Wände der Capillaren verändern. Bei den nur temporären Zustandsänderungen des vegetativen Systems ist ja kaum an andere Reize zu denken als an chemische, und daß diese von innersekretorischen Drüsen ausgehen, ergibt sich fast zwangsläufig. Nun ist Cholin an sich ein das Vagussystem reizender Stoff. Es fragt sich daher, ob es in der Ätiologie der Menstrualexantheme nicht zweierlei Funktionen erfüllt: einmal, den des „Toxins" in der Haut und dann den des *nötigen* Vagusreizes. Das scheint nicht der Fall zu sein. Denn nach intravenösen Infusionen von 0,5 g Cholinchlorid konnten wir bei unseren Versuchspersonen auch nicht andeutungsweise das Auftreten von über längere Zeit sich erstreckenden Exanthemen beobachten. Freilich können derartige Versuche ja nur eine höchst unvollkommene Nachahmung der bei Krankheitsfällen gegebenen Verhältnisse darstellen. Derartige einmalige Cholininjektionen stellen einen viel zu kurz dauernden Reiz dar, da dieser Stoff, wenn er in die Blutbahn eingeführt wird, aus ihr wieder sehr rasch eliminiert wird, während bei der Menstruation gegebenenfalls dieser Reiz tagelang anhält. Wäre es u. a. durch Cholin als Vagusreiz bedingt, dann müßte nach unseren Darlegungen das Exanthem bei der Menstruation die Regel sein. Wieweit Cholin innersekretorische Organe nach unseren heutigen Kenntnissen beeinflussen kann, haben wir in unserer eingangs angeführten Abhandlung erörtert. Welche Organe und welche Stoffe hieraus einen Reizzustand bedingen können und hierdurch bei gleichzeitiger Gegenwart eines „Toxins" in der Haut zu Exanthemen führen, bleibt festzustellen.

Nach unserem Befund der Cholinanhäufung in der Haut zur Zeit der Menstruation glauben wir, daß von einer unbewiesenen Möglichkeit der Mitbeteiligung von Toxinen beim Zustandekommen von Menstrualexanthemen und dysmenorrhoischen Hauterscheinungen, die noch *Wirz* letzthin betont, nicht mehr die Rede sein kann. Nur braucht man bei „Toxinen" nicht immer an besondere Eiweißkörper zu denken, über

[1]) *E. Sklarz*, Arch. f. Dermatol. u. Syphilis **132**, 238. 1921.

deren chemische Natur uns jede Vorstellung fehlt. Daß das Cholin nicht allein für die Entstehung von Menstrualexanthemen verantwortlich zu machen ist, ebensowenig wie der Arzneikörper für das Arzneiexanthem, haben wir genügend betont. Aber das Cholin erscheint uns, wie dort der Arzneikörper, als „Toxin" ein notwendiges Glied in der Kette von Faktoren. Bei einer Reihe von nicht hierher gehörigen Krankheitsfällen, wie Pruritus, gewissen Urticariaformen, beobachteten wir eine außerordentlich starke und fast momentane Rückbildung der Hauterscheinungen, wenn wir durch kräftige Schweißsekretion im Glühlichtbade die Haut von den mit dem Schweiß ausscheidbaren Stoffen entlasteten — wenn schon in den nächsten Tagen das Übel wieder in Erscheinung trat. Fällt das Toxin in der Haut, hier das Cholin, während des Intermenstruums fort, so kommt es nicht zu Exanthemen. Wir wissen ja auch, daß zur Zeit der Menstruation manche Hautkrankheiten, wie das Ekzem oder die seltene *Fox-Fordyce*sche Krankheit sich verschlimmern können.

Wir sehen davon ab, auf die Ursachen der Vielgestaltigkeit der im Zusammenhang mit der Menstruation beobachteten Efflorescenzen einzugehen. Hinweisen möchten wir aber wenigstens im Zusammenhang hiermit auf folgendes. Cholin gehört zu den wenigen bisher bekannten Stoffen, die durch gewisse andere Körper bezüglich ihrer Wirkung im pharmakologischen Sinne einer wirklichen „Potenzierung" unterliegen können. Aus Cholin und den niederen Fettsäuren und ihren Salzen vermögen gewisse Organe Cholinester zu bilden, die eine außerordentlich viel stärkere Wirkung auf glattmuskelige Organe entfalten als die Muttersubstanz. Durch die Gegenwart der freien und veresterten Fettsäuren im Schweiß sind Bedingungen für die Synthetisierung derartig starkwirkender Cholinester gegeben. Auch auf Fermente zeigt Cholin Einwirkung. Für biologische Prozesse, an denen Cholin beteiligt ist, ergeben sich, auch wenn sie in der Haut lokalisiert sind, in ihrer Auswirkung Möglichkeiten mannigfachster Modifizierungen.

Untersuchungen über den Leukocytensturz nach Intracutaninjektion bei Dermatosen.

Von

Dr. **Anatol Kartamischew.**

(Aus der Deutschen Dermatologischen Klinik in Prag [Vorstand: Prof. *C. Kreibich*].)

(Eingegangen am 3. Juli 1923.)

Nach den Arbeiten *Widals* über die hämoklastische Krise setzten die Untersuchungen *Müllers* auf diesem Gebiete ein, der nachweisen konnte, daß durch intracutane Injektion geringster Flüssigkeitsmengen (Aolan, Caseosan, Traubenzucker, Luft) ein vorübergehender Leukocytensturz im peripheren Blut hervorgerufen wird. *Müller* gab für dieses Phänomen die Erklärung, daß es sich dabei um einen unter Mitwirkung der Haut zustandekommenden leukocytären Verschiebungsreflex handle, der durch eine echte Vagusreizung hervorgerufen wird, durch diese komme es zu einer Vasodilatation im Splanchnicusgebiet, damit zu einer durch die Gefäßwandänderung bewirkten Anreicherung der Leukocyten in diesem Gebiete und infolgedessen zu einer entsprechenden Leukopenie des peripheren Blutes. Diese Auffassung suchte Müller durch experimentelle Untersuchungen mit Adrenalin, Atropin und Pilocarpin zu stützen.

Hoff und *Waller* konnten in einer Nachprüfung der Arbeiten *Müllers* das regelmäßige Eintreten des Leukocytensturzes nach intracutaner Injektion bestätigen, gelangten jedoch bei der Erklärung dieser Erscheinung zu dem Schlusse, daß die bisherigen Kenntnisse der Vorgänge bei diesem Phänomen nicht ausreichen, um die Auffassung *Müllers*, daß es sich um einen echten Vagusreiz handle, zu beweisen, sondern dies sei eine immerhin anfechtbare Theorie.

Die Auffassung *Müller*s, daß es sich um einen unter Mitwirkung der Haut hervorgerufenen Reflex handelt, hat uns veranlaßt, das Verhalten des Leukocytensturzes nach Intracutaninjektion bei erkrankter Haut zu studieren; war die Auffassung *Müllers* richtig, so ließ sich bei Dermatosen eine Störung dieses Vorganges erwarten.

Die von uns geübte Technik ist die gleiche wie die *Müllers*, gearbeitet wurde mit Aolan und Lactin, welche in der Dosis 0,2 intracutan am Oberarm injiziert wurden; vor der Injektion, ferner alle 10 Minuten nach der Injektion bis 40 bzw. 60 Minuten wurde die Zahl der weißen Blutzellen bestimmt; als verwertbare Leukocytenzahlveränderung nahmen wir mit *Widal* übereinstimmend eine Differenz von mindestens 2000 Leukocyten in 1 cmm an, im Vergleich mit der Zahl vor der Injektion.

Untersucht wurde das Capillarblut der Fingerbeeren, wobei manchmal gleichzeitig aus 2 verschiedenen Fingern Blut entnommen und beide Proben ausgezählt und zur Kontrolle verglichen wurden.

Untersucht wurden 50 Fälle, davon betrafen 9 Fälle Lues, 5 Gonorrhöe, 1 Gesunden, der Rest verschiedene Hauterkrankungen. Am gesunden

Menschen und den 5 Gonorrhöepatienten konnten wir regelmäßig nach der Intracutaninjektion den von *Müller* beschriebenen Leukocytensturz feststellen. Die Reaktion trat stets längstens nach 30 Min. auf, blieb eine Zeitlang bestehen, um dann langsam zur Ausgangszahl zurückzukehren. Das weitere untersuchte Material (Lues und Dermatosen) gliedert sich in 2 Gruppen, und zwar:

1. jene Fälle, bei welchen ein prompter Leukocytensturz wie bei Normalen festgestellt wurde. Diese Gruppe umfaßt 5 Fälle, und zwar solche von umschriebenen Hauterkrankungen, wo die Schädigung auf ein kleines Gebiet beschränkt war; in diese Gruppe gehören je ein Fall von Dermatitis externa der Handrücken, Lupus erythematodes der Nase, Impetigo nach Scabies, Folliculitis und eine seropositive Sklerose.

2. jene Fälle, wo nach der intracutanen Einspritzung der Leukocytensturz ausblieb. In dieser Gruppe finden sich einerseits universelle Dermatosen, bei welchen das ganze Hautorgan erkrankt war, ferner umschriebene Erkrankungen (Lupus vulgaris) und Lues des sekundären und tertiären Stadiums. Es handelt sich um zirka 30 Fälle, darunter universelles Ekzem, universelle Psoriasis, Pityriasis lichenoides chron., Lichen ruber accuminatus, Pemphigus vegetans, Duhring, Ichthyosis, Lues hepatis (Icterus), Lupus vulgaris, Lupus erythematodes u. a. Bei 25 von diesen Fällen konnten wir ein Ausbleiben des Leukocytensturzes feststellen, d. h. es trat keine Differenz von mindestens 2000 Leukocyten in 1 cmm Blut auf. Bei weiteren 5 Fällen kam es sogar zu einer paradoxen Reaktion, d. h. nicht zu dem normalen Leukocytensturze, sondern zu einer Leukocytose um mindestens 2000—3000 in 1 cmm Blut. Um bei diesem auffallenden paradoxen Verhalten in der Methodik gelegene Fehlerquellen zu vermeiden, wurde in einigen dieser Fälle die Untersuchung nach einigen Tagen wiederholt, wobei die Resultate die gleichen waren. Als Beispiel sei ein Fall von chronischem Ekzem angeführt:

Fall 1.

	5. VI. 1923	12. VI. 1923
Leukocyten	7200	8200
0,2 Aolan intracutan		
10 Minuten nach Aolaninjektion Leukocyten	10000	10400
20 „ „ „ „	8300	9000
40 „ „ „ „	8800	8200
60 „ „ „ „	7600	7800

Ähnliche Resultate gaben je ein Fall von Lupus vulgaris, Lues gummosa (3 Fälle).

Um zu entscheiden, ob der Grund für das Fehlen des Leukocytensturzes bei Dermatosen im Hautorgan selbst oder im Nervensystem zu suchen sei, wurden bei Fällen der Gruppe 2 Untersuchungen über das

Verhalten des Blutbildes nach subcutaner Injektion von Adrenalin und Pilocarpin angestellt. *Müller* fand, daß bei der subcutanen Injektion von 0,5 mg. Adrenalin keine Änderung der Leukocytenzahl im peripheren Blute eintrete; eine nachfolgende intracutane Aolaninjektion ergab ihm keinen Leukocytensturz bei Personen, welche ohne vorhergehende Adrenalininjektion den normalen Leukozytensturz gezeigt hatten. Hingegen konnten *Hoff* und *Waller* und andere nach subcutaner Adrenalininjektion einen Leukocytenanstieg feststellen, bei nachfolgender Intracutaninjektion von Caseosan beobachteten sie einen vorübergehenden Leukocytensturz. Wir haben diese Versuche bei Hautkranken und Normalen wiederholt und konnten dabei folgendes feststellen: Sowohl beim Normalen als auch beim Hautkranken kam es nach subcutaner Adrenalininjektion zu einem prompten vorübergehenden Leukocytenanstieg, manchmal mehr als 100%; es ergab sich also, daß derselbe Patient, welcher auf intracutane Aolaninjektion nicht reagierte, auf subcutane Adrenalininjektion Leukocytose aufwies. Als Beispiel sei nun 1 Fall von Lupus vulgaris angeführt.

Fall 2.

	1. VI. 1923
Leukocyten	5200
0,2 Aolan intracutan	
10 Minuten nach Injektion Leukocyten	6600
20 „ „ „ „	6400
40 „ „ „ „	6000
60 „ „ „ „	4800
	4. VI. 1923
Leukocyten	6400
0,5 mg Adrenalin subcutan	
10 Minuten nach Injektion Leukocyten	14000
20 „ „ „ „	10000
40 „ „ „ „	9000
60 „ „ „ „	8600

Bei diesen Versuchen konnten wir außerdem beobachten, daß es nach dem vorübergehenden Anstieg der Leukocytenzahl nach subcutaner Adrenalininjektion in manchen Fällen zu einer nachträglichen Leukopenie kommt, und zwar derartig, daß die auf diese Weise erreichte Leukocytenzahl um mehr als 2000 niedriger sein kann als die Zahl der Leukocyten vor Anstellen des Versuches; dafür ein Beispiel:

Fall 3.
Gonorrhöe.

Leukocyten	14 000
0,5 mg Adrenalin subcutan	
10 Minuten nach der Injektion Leukocyten	20 000
30 „ „ „ „ „	15 200
50 „ „ „ „ „	12 000
60 „ „ „ „ „	12 000

Wir machen auf dieses Verhalten deshalb aufmerksam, weil wir zeigen wollen, daß der Versuch, wenn es nach der subcutanen Adrenalininjektion und nachträglicher intracutaner Aolaninjektion zur Leukopenie kommt, nicht beweisend sein muß dafür, daß die nachträgliche Verminderung der Leukocytenzahl durch die intracutane Injektion bewirkt ist, sondern auch vom Adrenalin allein herrühren kann.

Um zu untersuchen, ob der Hautkranke, bei welchem die intracutane Injektion keine Leukopenie im peripheren Blut hervorzurufen imstande ist, überhaupt mit Leukocytensturz reagieren kann, haben wir Untersuchungen mittels subcutaner Injektion von Pilocarpin durchgeführt; verabreicht wurde 0,5 mg. Pilocarpin subcutan, nachdem vorher die Leukocytenzahl bestimmt worden war. Von 7 Fällen waren 6 Hautkranke und Lues III, ein Gonorrhöefall. 6 Patienten reagierten auf subcutane Pilocarpininjektion mit Leukocytensturz, obwohl sie sonst auf intracutane Aolaninjektion keine Senkung der Leukocytenzahl aufgewiesen hatten. Ein Fall (Eczema chronicum) reagierte mit Leukocytose, es war derselbe Patient, welcher auch auf intracutane Aolaninjektion mit Leukocytenanstieg reagiert hatte (siehe Fall 1). Bei 4 anderen Fällen wurde 50 Minuten nach der subcutanen Pilocarpininjektion, auf welche Leukopenie erfolgte, und zu welcher Zeit dieselbe ihren tiefsten Punkt erreicht hatte, eine intracutane Aolanquaddel gesetzt. Auf diese reagierte ein Fall (Gonorrhöe) mit einem weiteren Leukocytensturz (von 8000 auf 6000), während die drei anderen Patienten, welche auch sonst auf Aolan nicht reagierten, sich auch bei dieser Versuchsanordnung als nicht reagierend erwiesen. Als Beispiel sei folgender Fall angeführt:

Fall 4.

Jodekzem (Lues latens).

Leukocyten	5000
0,2 Aolan intracutan	
10 Minuten nach der Injektion Leukocyten	6400
20 „ „ „ „ „	5600
40 „ „ „ „ „	3800
60 „ „ „ „ „	4800

Derselbe Fall (Pilocarpinversuch).

Leukocyten	5200
0,5 mg Pilocarpin subcutan	
10 Minuten nach der Injektion Leukocyten	3200
20 „ „ „ „ „	4400
40 „ „ „ „ „	5400
50 Minuten nach der Injektion 0,2 Aolan intracutan, Leukocyten	
60 Minuten nach der Injektion (10 Minuten nach Aolan), Leukocyten	4800
75 Minuten nach der Injektion (25 Minuten nach Aolan), Leukocyten	5800

Die Ergebnisse der Untersuchungen mit Pilocarpin beweisen, daß es beim Hautkranken durch subcutane Injektion gelingt, die Leukocytenzahl herabzusetzen; daraus geht hervor, daß das Ausbleiben der Leukopenie bei diesen Kranken nach intracutaner Aolaninjektion nicht auf eine allgemeine Unfähigkeit des Organismus, mit Leukopenie zu reagieren, zurückzuführen ist, sondern daß der Grund für dieses Verhalten in der erkrankten Haut zu suchen ist, welche nicht imstande ist, den Reiz der Intracutaninjektion in normaler Weise zu verarbeiten. Weitere Untersuchungen mit Atropin und Ergotin ergaben keine eindeutigen Resultate.

Bezüglich der Art von Hauterkrankungen, bei welchen der intracutane Reiz wirkungslos bleibt, läßt sich nach unserem Material folgendes sagen: Die meisten Fälle dieser Art betreffen universelle chronische Dermatosen, wie Psoriasis, Ekzem, Pityriasis lichenoides chronica, Lichen ruber acuminatus, Pemphigus, Ichthyosis und andere; diese Erkrankungen lassen schon durch ihre Chronizität und universelle Ausbreitung eine Störung der biologischen Funktion der Haut erwarten, wofür durch unsere Resultate ein Beispiel gegeben werden konnte. Eine zweite Art von Hauterkrankungen, bei welchen Leukocytensturz durch intracutane Injektion nicht erzielt werden konnte, betrifft solche Fälle, bei welchen die Dermatose nur die äußere Manifestation einer infektiösen Allgemeinerkrankung ist; dies gilt für die Fälle von Lues II und Lues III sowie für Fälle von Lupus vulgaris. Bezüglich der Lues II kann die akut eintretende Spirochäteninvasion und die dadurch gesetzte diffuse Infektion des Hautorgans eine biologische Funktionsstörung desselben erklären. Hinsichtlich der auf kleinere Hautbezirke lokalisierten Lues III und Lupus vulgaris ist darauf hinzuweisen, daß es sich bei diesen Erkrankungen dennoch um eine abnorme Einstellung der gesamten Hautdecke handelt, worauf auch die Immunitätsreaktionen bei diesen Erkrankungen mit Sicherheit hinweisen. Ohne behaupten zu wollen, daß irgendwelche engere Beziehungen zwischen Immunität und Leukocytensturz nach intracutaner Injektion bestehen, werden wir es dennoch bei diesen Erkrankungen begreiflich finden, daß der Haut die Fähigkeit der normalen Reaktion auch in dieser Hinsicht abhanden gekommen ist. Akute, rasch vorübergehende Erkrankungen wie artifizielle Dermatitis, Impetigo nach Scabies, Folliculitis und andere scheinen keine so tiefgreifende Störung in der Funktion der Haut zu setzen, worauf das normale Verhalten bezüglich des Leukocytensturzes hinweist. Dasselbe gilt für den luetischen Primäraffekt.

Es wäre nunmehr auszuführen, in welcher Weise sich unsere Resultate in die allgemeinen Vorstellungen über die Bedeutung des Leukocytensturzes zwanglos einfügen lassen. *Müller* sieht in dem Vorgang

des Leukocytensturzes nach Intracutaninjektion einen unter Mitwirkung der Haut als unerläßliche Bedingung zustande kommenden Reiz auf den Vagusanteil des autonomen Systems. Wenn auch die Deutung *Müllers* nicht unbestritten geblieben ist, so ist doch eines als feststehend zu betrachten, und zwar die Tatsache, daß der Vorgang in reflexartiger Weise regelmäßig von der Haut aus auslösbar ist. Unsere Untersuchungen haben nunmehr gezeigt, daß das kranke Hautorgan nicht imstande ist, das Phänomen des Leukocytensturzes auszulösen. Dies deutet darauf hin, daß eine normalerweise vorhandene biologische Funktion der Haut unter pathologischen Verhältnissen gestört ist. Daß die kranke Haut nicht imstande ist, den Reiz in normaler Weise zu verarbeiten, und daß die Ursache in der Haut selbst zu suchen ist, haben wir durch Kontrolluntersuchungen mittels subcutaner Adrenalin- und Pilocarpininjektionen nachgewiesen. Bezüglich des weiteren Ablaufes der Reaktion und des Weges von der Haut zum Blutbild können unsere Untersuchungen keine Aufklärung bringen; bei der Unklarheit, die über das Zustandekommen des Phänomens herrscht, sollen aus unseren Resultaten in dieser Richtung keine Schlüsse gezogen werden, sondern aus unseren Resultaten soll nur hervorgehen, daß der kranken Haut eine normalerweise vorhandene biologische Funktion fehlt.

Literatur.

[1]) *Müller*, Berlin. klin. Wochenschr. 1919, Nr. 34. — [2]) *Müller*, Münch. med. Wochenschr. 1921, Nr. 29. — [3]) *Müller*, Münch. med. Wochenschr. 1922, Nr. 43. — [4]) *Müller*, Münch. med. Wochenschr. 1922, Nr. 51. — [5]) *Hoff* und *Waller*, Münch. med. Wochenschr. 1923, Nr. 22. — [6]) *Müller*, Dtsch. med. Wochenschr. 1923, Nr. 23. — [7]) *Klemperer*, Dtsch. med. Wochenschr. 1923, Nr. 23. — [8]) *Stahl*, Klin. Wochenschr. 1923, Nr. 22. — [9]) *Rössler*, Med. Klinik 1923, Nr. 10. — [10]) *Adelsberger* und *Rosenberg*, Dtsch. med. Wochenschr. 1923, Nr. 20. — [11]) *Schiak*, Münch. med. Wochenschr. 1923, Nr. 13.

(Aus der Universitätshautklinik in Heidelberg [Direktor: Prof. Dr. *S. Bettmann*].)

Jarisch-Herxheimersche Reaktion und Dermographismus.

Von

Dr. med. R. Böhme,

Assistent der Klinik.

Mit 1 Textabbildung.

(Eingegangen am 27. Juli 1923.)

Perutz veröffentlichte im 24. Bd. der Dermatol. Zeitschr. eine Arbeit: „Über Dermographismus, eine Quecksilberreaktion der Haut bei Syphilitikern.“ Er wählte zu seinen Untersuchungen Syphilitiker, die vor den Quecksilberinjektionen keinen Dermographismus hatten, und gab diesen Kranken 1 ccm einer 3 proz. wässerigen Lösung von Hydragyrum succinimidatum, um vom nächstfolgenden Tage an das Verhalten der Haut gegen mechanische Reize zu prüfen.

Er beobachtete, daß nach der ersten Quecksilberinjektion die *Jarisch-Herxheimer*sche Reaktion verschwand, der Dermographismus aber noch lange während der Quecksilberkur nachweisbar blieb; er glaubt, daß der Dermographismus nicht durch das eingeführte Medikament bedingt werde, sondern Teil- und Ergänzungserscheinung der *Jarisch-Herxheimer*schen Reaktion sei, und deutet den Dermographismus bei Syphilitikern als ein Zeichen einer noch aktiven Syphilis und als den Ausdruck für das Vorhandensein spezifischer Immunkörper im Organismus.

Diese Resultate seien gleich anfangs darum erwähnt, weil auf sie in der folgenden Arbeit hinsichtlich gleicher Ergebnisse und abweichender Beobachtungen Bezug genommen werden muß.

In der Universitätshautklinik zu Heidelberg wurden an einer Reihe von Syphilitikern mit Exanthemen Untersuchungen angestellt, die unter besonderer Berücksichtigung neuerer Quecksilber- und Wismutpräparate die Beziehungen zwischen Dermographismus und *Jarisch-Herxheimer*scher Reaktion prüfen sollten.

Allen denjenigen Kranken, die an syphilitischen Exanthemen litten (gleichgültig, ob es sich dabei um maculöse, papulöse, psoriasiforme Exantheme oder Mischformen derselben handelte), und die noch nicht vorbehandelt waren, wurden zunächst Quecksilber- oder Wismutpräparate gegeben.

Zur Anwendung kamen bei diesen Versuchen folgende Präparate:

1. Quecksilberpräparate:
a) Embarin mit Acoinzusatz (intraglutäal) in 8 Fällen;
b) Embarin ohne Acoinzusatz (intravenös) in 7 Fällen;
c) Novasurol (intravenös) in 7 Fällen.
2. Wismutpräparate:
a) Wismutpräparat Tosse (Bismogenol) in 8 Fällen;
b) Wismutpräparat Kalle (Wismutkaliumtartrat) in 8 Fällen.

Die Art der Verabreichung war dabei folgende:

A. Bei den Quecksilberpräparaten wurde 3 mal je 1 Ampulle des betreffenden Präparates am 1., 3. und 5. Tage injiziert, d. h. also:

a) Embarin mit Acoinzusatz intraglutäal 1 Amp. = 1,2 ccm;

b) Embarin ohne Acoinzusatz intravenös 1 Amp. = 1,2 ccm;

c) Novasurol intravenös 1 Amp. = 2,2 ccm.

B. Bei den Wismutpräparaten wurde jedesmal nur *eine* Injektion von 1 ccm der betreffenden Lösung intraglutäal verabreicht.

Am 8. Tage setzte dann bei allen Kranken die kombinierte Neosalvarsan-Quecksilberschmierkur ein, nachdem sich im Laufe der Versuche herausgestellt hatte, daß ungefähr um diese Zeit die *Jarisch-Herxheimer*sche Reaktion (JHR.) verschwunden war.

Der Dermographismus wurde jedesmal an der Haut der Brust, des Bauches und zwischen beiden Schulterblättern bis herab zu den Glutäen geprüft; ebenso auch an der Oberschenkelinnenhaut von der Leistenbeuge abwärts in Richtung auf die Innenfläche der Knie.

Als mechanisches Hilfsmittel diente dabei eine starke, gut abgerundete Stricknadel, mit der durch Streichen über die erwähnten Hautpartien ein leichter Druck ausgeübt wurde. Bei einiger Übung läßt sich die Stärke des Druckes, der am besten die Reaktion auszulösen vermag, bald herausfinden. Durch zu rasches Senken kann dabei aber leicht eine Druckdifferenz entstehen, welche Unregelmäßigkeiten in der Reaktion zur Folge hat; auch „springt" die Nadel oft — vor allem bei Frauen in Höhe der Brüste; das Kitzelgefühl, das durch die Berührung mit dem Instrument entsteht, veranlaßt manchmal ein rasches Einziehen der Bauchdecken oder ein Ausweichen der Lendengegend, bevor die Nadelspitze überhaupt diese Körperpartien erreichte. Um solchen Erscheinungen zu begegnen, wurden darum die Nadelstriche auch in umgekehrter Richtung, d. h. von unten nach oben, wiederholt. Auf diese Weise wurden genauere Resultate erzielt. Stets aber wurden mit dieser Methode nun alle Nervengebiete der betreffenden Hautabschnitte getroffen.

Um dagegen ein umschriebenes, möglichst auf *ein* Nervengebiet beschränktes Hautstück dem Reize auszusetzen, wurde darum noch eine oben wie unten offene Bleistifthülse, deren Durchmesser an der Öffnung etwa 0,5 cm betrug, verwendet. Da diese Hülse an beiden Enden offen war, wurde eine Saugwirkung im Sinne einer Saugglocke aufgehoben; der Reiz wurde also auch hier wie bei der Nadel durch Druck ausgelöst; doch läßt sich der Druck mit der Hülse feiner abtönen und gleichmäßiger ausführen, weil die Hand dabei nicht fortgleiten muß wie beim Streichen mit der Nadel.

Die Beobachtung ergab einen Parallelismus zwischen den Resultaten, die durch die Nadel ausgelöst wurden, und jenen, welche die Hülse hervorrief. Darum dürfte die Druckmethode mit einer Hülse empfehlenswert für Untersuchungen auf umschriebenem Hautgebiete sein.

Die dermographischen Erscheinungen wurden nun sowohl am Vormittag wie am Nachmittag zu verschiedenen Zeiten, täglich aber mindestens 2 mal geprüft. Äußere Einflüsse, welche dabei die Resultate hätten trüben können (z. B. wesentliche Temperaturunterschiede im Untersuchungszimmer; unmittelbar vorausgehendes Vollbad oder Abwaschung der betreffenden Körperpartien; körperliche Anstrengung, welche Schweißausbrüche oder Warmwerden des Patienten hätten verursachen können), waren dabei möglichst ganz ausgeschaltet. —

Das Auftreten der JHR. nach Verabreichung der erwähnten Quecksilberpräparate, gleichgültig, ob es sich um Embarin mit oder ohne Acoinzusatz oder um Novasurol handelte, äußerte sich folgendermaßen:

Ungefähr 6 Stunden nach der ersten Injektion eines solchen Quecksilberpräparates trat die JHR. auf. Sie nahm bis zur 15. Stunde nach der Injektion an Tiefe des Tones und flächenhafter Ausbreitung zu. Dann trat langsames Abklingen ein: die Töne wurden lichter, die Ausbreitung ging zurück, so daß 24—36 Stunden nach der ersten Injektion eine zwar deutlich wahrnehmbare, in ihrem Farbtone, in ihrer Ausbreitung aber nur angedeutete JHR. noch zu sehen war.

Dieser Zustand hielt bis zum 3. Tage, an welchem die zweite Injektion erfolgte, an. Etwa 6 Stunden nach dieser zweiten Injektion begann wieder ein Aufflammen der JHR.; wieder lag die Höhe dieser Reaktion um die 15. Stunde nach der (zweiten) Injektion, aber es war ein Höhenstadium, dessen Farbtönung und Ausbreitung im Vergleich zu jenem nach der ersten Injektion geringer war. Das Abklingen führte rascher — fast schon nach 26 Stunden — zu einem nahezu gänzlichen Verschwinden der JHR.

Nach der dritten Injektion endlich, die am 5. Tage erfolgte, flackerte die JHR. noch einmal auf; ihr Höhepunkt brachte an Farbtönung und Ausbreitung kaum jenes Stadium, das oben als Tiefe nach der ersten Injektion beschrieben wurde; 24 Stunden nach der dritten Injektion (d. h. am 6. Behandlungstage) war die JHR. verschwunden. Sie wurde während der am 8. Tage dann einsetzenden kombinierten Neosalvarsan-Hg-Schmierkur in keinem der unter Beobachtung stehenden Fälle wieder gesehen.

Temperaturschwankungen bis 38,7° während dieser Quecksilberinjektionen wurden fast stets nach der ersten Injektion festgestellt; die Temperaturen fielen am Nachmittage des 2. Behandlungstages wieder ab, so daß am Abend des 2. Tages wieder normale Temperaturen eintraten. Kleinere Schwankungen bis durchschnittlich 37,7° nach der zweiten oder dritten Injektion blieben vereinzelt.

Es muß betont werden, daß eben beschriebenes Auftreten der JHR. und der Temperatursteigerungen nach den Hg-Injektionen für die beobachteten Fälle eine Regel ohne Ausnahme war; individuelle Schwankungen hinsichtlich der Tönung und Ausbreitung der JHR. waren natürlich ebenso vorhanden wie Schwankungen in der Temperaturhöhe nach der ersten Injektion.

Meine Beobachtungen stimmen also insofern nicht mit jenen von *Perutz* überein, als *Perutz* in seiner Zusammenfassung von einem Verschwinden der JHR. nach der ersten Hg-Injektion spricht.

Die dermographischen Beobachtungen führten während der Quecksilberinjektionen zu folgenden Resultaten:

Mit dem Einsetzen der JHR., ihrem Sichsteigern, ihrem Sinken und Wiederaufflammen steigerten sich, sanken und steigerten sich wieder die dermographischen Erscheinungen. Setzte man die Zeiten,

welche nach erfolgtem Reize bis zum Beginn der dermographischen Erscheinungen vergingen (= Latenzzeit), sowie jene Zeiten, während welcher diese dermographischen Erscheinungen anhielten (= Dauer), zueinander in Beziehung, so ergab sich, daß bei einer Steigerung des Dermographismus (d. h. bei einem Aufflammen der JHR.) die Latenzzeit sich verkürzte, die Dauer des Dermographismus sich verlängerte. So trat z. B. nach der ersten Quecksilberinjektion am 1. Behandlungstage der Dermographismus auf dem Höhepunkte der JHR. meist schon nach 4—5 Sekunden Latenzzeit auf (lokaler Dermographismus), zeigte dann eine flammende, diffuse Rötung in ständig zunehmender Ausdehnung (reflektorischer Dermographismus) und Vertiefung des Farbtones oft 8—15 Minuten nach erfolgtem Reiz und ließ dann, sehr langsam abklingend, manchmal noch $^1/_2$—$^3/_4$ Stunde später, die gereizten Hautstellen als bläulich-rote, dünne Striche oder feine Kreise erkennen, je nachdem mit Nadel oder Hülse gereizt worden war.

Hier sollte die dermographische Erscheinung als ganze betrachtet werden. Es wird später noch über die feinere Einteilung in lokalen und reflektorischen Dermographismus zu sprechen sein.

Mit dem Verschwinden der JHR. verschwand der Dermographismus *nicht*. Er blieb oft bis ans Ende der spezifischen Behandlung bestehen — eine Beobachtung, die *Perutz* nach seinen Untersuchungen bereits mitteilte.

Wie bereits früher erwähnt, wurde am 8. Tage der Behandlung die kombinierte Neosalvarsan-Hg-Schmierkur begonnen; die JHR. trat — wie ebenfalls bereits erwähnt — während dieser Kur nicht wieder auf. Beachtenswert aber bleibt, daß nach jeder Neosalvarsaninjektion sich der Dermographismus wieder um geringes im Sinne einer Latenzverkürzung und einer Verlängerung der Dauer der Erscheinungen steigerte. Der Höhepunkt solcher Steigerungen lag dann durchschnittlich um die 6. Stunde nach erfolgter Neosalvarsaninjektion; nach 10 bis 12 Stunden war diese Reaktion abgeklungen.

Während der Hg-Schmiertage konnte ich keine Beeinflussung des Dermographismus beobachten; er hielt sich vielmehr ständig auf gleicher Höhe, solange die Extremitäten geschmiert wurden. Während der Tage der Brust- und Rückeneinreibungen fielen die Beobachtungen, die gerade in diesen Hautgebieten gemacht wurden, ja ohnedies weg, da der grobe Reiz, den das Einreiben der Salbe verursachte, die feinere Reizung mit der Nadel oder der Hülse störte.

Anders verhielten sich JHR. und Dermographismus nach Verabreichung von Wismutpräparaten.

Es war schon früher gesagt worden, daß nur *eine* Wismutinjektion in dem Zeitraum von 7 Tagen gegeben wurde. Im Laufe der Versuche stellte sich nämlich heraus, daß die JHR. nach der Wismutinjektion

langsamer eintrat, langsamer aufflammte, eine gewisse Höhe erreichte und nur *sehr* langsam wieder abklang; ein Intermittieren, wie es bei den Quecksilberinjektionen beobachtet wurde, konnte nicht festgestellt werden, selbst wenn an einem der folgenden Tage nochmals eine neue Dosis Wismut verabreicht wurde.

Der Ablauf der JHR. war hier folgender:

Etwa 8 Stunden nach erfolgter Wismutinjektion begann die JHR. deutlich einzusetzen. Unter ständigem Zunehmen erreichte sie am 2. Behandlungstage nachmittags, etwa 36 Stunden nach der Injektion, ihre Höhe, die dann bis zur 55. Stunde etwa anhielt. Darauf folgte langsam das Nachlassen; es zog sich über Tage hin und endete in 14 von den 16 Fällen am 8. Tage; bei 2 Fällen erst am 9. Tage. Am Nachmittag des 8. Tages war die JHR. in allen 16 Fällen verschwunden.

Das Ansteigen der Temperaturkurve, welches in allen 16 Fällen bereits am Nachmittag des 1. Tages beobachtet wurde, ging parallel mit dem Einsetzen der JHR. Als Durchschnittstemperatur für unsere Fälle konnte am 2. Behandlungstage die Temperatur 38,3° gelten. Am Abend des 2. Tages fielen die Temperaturkurven, so daß am 3. Tage 37,5° als Durchschnittszahl anzusehen war; am 4. Tage endlich wurde in keinem unserer 16 Fälle Temperatur über 37,2° gemessen.

Der Anstieg der Temperaturkurven ging parallel mit dem Einsetzen der JHR.; während die JHR. aber nur sehr langsam abfiel und erst am 8. Tage verschwunden war, hatte die Temperaturkurve bereits am 4. Tage ihre Norm wieder erreicht.

Es muß betont werden, daß in allen 16 Fällen die JHR. auftrat und die beschriebene Form derselben eine Regel ohne Ausnahme (selbstverständlich abgesehen von kleineren individuellen Schwankungen hinsichtlich der Ausbreitung und der Farbtönung) war.

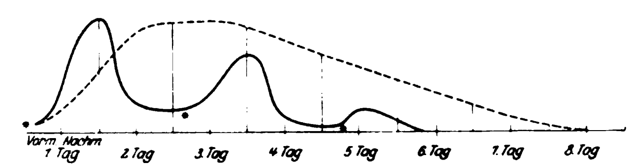
Auch nach den Wismutvorbehandlungen ließen wir am 8. Tage die Neosalvarsan-Hg-Schmierkur beginnen. Bei dieser Kombinationskur zeigte sich nur noch in einem Falle eine kaum angedeutete JHR. nach der ersten Neosalvarsaninjektion (9. Behandlungstag); in allen übrigen Fällen blieb die JHR. verschwunden.

Meine Beobachtungen hinsichtlich des Auftretens und Ablaufes der JHR. nach Wismutbehandlung stimmen also nicht mit jenen überein, die nach *Hugo Müller* (Mainz) *Ehlers* (Kopenhagen), *Schreus* und andere Autoren gemacht haben; nach diesen trat die JHR. erst einige Tage nach der Injektion auf; als Erklärung hierfür wird der Umstand angesehen, daß der Organismus nur sehr langsam das eingeführte Wismut resorbieren könne. —

Nach *Voehl* hingegen beobachteten *Jeanselme* und *Blamoutier* bei 2 Patienten 6 Stunden nach Injektion eines löslichen Wismuttartrates

eine starke JHR., die nach 36 Stunden abklang — eine Beobachtung, die sich mit den Resultaten meiner Beobachtungen fast ganz deckt.

Den Unterschied im Auftreten nach Quecksilber- und Wismutinjektionen bei Luetikern mit Exanthemen möge die beigegebene Kurve veranschaulichen.



* Injektionszeit 8 Uhr vorm. ——— JHR.-Kurve nach Injektion von Quecksilberpräparaten.
- - - - JHR.-Kurve nach Injektion von Wismutpräparaten.

Der gleiche Parallelismus, der zwischen JHR. und Dermographismus nach Quecksilberinjektionen nachweisbar war, wurde auch nach den Wismutinjektionen festgestellt.

Mit dem Aufflackern der JHR. zeigte sich verstärkter Dermographismus, der auf der Höhe der JHR. am ausgeprägtesten war; mit dem Nachlassen der JHR. ging er ebenfalls zurück, bis er sich dann auf jener sich gleichbleibenden Tiefe hielt, die während der dann folgenden Kombinationskur nur durch Neosalvarsaninjektionen, nicht aber durch die Hg-Schmierkur beeinflußt wurde.

Zusammenfassend ist also über die Resultate der Untersuchungen bei exanthematischen Syphilitikern nach Injektionen von Quecksilber- oder Wismutpräparaten zu sagen:

JHR. und Dermographismus laufen einander parallel; während aber die JHR. nach einem gewissen Zeitabschnitt verschwindet, bleibt der Dermographismus noch weiterhin während der spezifischen Behandlung nachweisbar.

Die Frage über das Zustandekommen der JHR. ist wiederholt aufgeworfen worden. Meist wurde sie dahin gedeutet, daß das eingeführte Medikament (Quecksilber oder Salvarsan) durch den Spirochätenzerfall Endotoxine freimache, welche eine Erweiterung der Capillaren und Ödematisierung des Gewebes bewirken — Vorgänge, die äußerlich dann dem Auge als die JHR. auffallen (*Wechselmann*, *Beck*, *Welander* u. a.). Man schrieb also dem Medikament nur eine indirekte Wirkung auf das Zustandekommen der JHR. bei Syphilitikern zu.

Bei therapeutischen Versuchen über die Einwirkung des Salvarsans auf Lupus vulgaris machten *Herxheimer* und *Altmann* nach Injektionen des Salvarsans die Beobachtung „einer überaus typischen Reaktion des lupösen Herdes, die den Charakter einer akuten Entzündung: Rötung, Schwellung, Hitzegefühl, Schmerzhaftigkeit, aufwies". Sie erklärten diesen Vorgang zunächst nach der Anschauung der Endotoxin-

theorie: durch das eingeführte Arsenobenzol würde aus dem tuberkulösen Herde Tuberkulinsubstanz, also Tuberkulin, frei, das, in die Umgebung des tuberkulösen Herdes gelangend, eine typische Tuberkulinreaktion auslöse. Gleichzeitig geben aber beide Autoren auch der Auffassung Raum, daß das Arsenobenzol „vermöge einer gewissen gewebsschädigenden Eigenschaft“ den Schutzwall um den Tuberkelherd zerstöre, wodurch dann das im Tuberkelknötchen enthaltene Tuberkulin frei austreten könne.

Die Annahme einer direkten, gewebsschädigenden Einwirkung des Salvarsans betont *Hesse*, der auch bei nicht syphilitisch erkrankten Patienten ein der JHR. ähnliches Aufflammen von Ekzem. subacoutum, kleinfleckiger Urticaria und anderen Hauterkrankungen sah. *Hesse* kommt darum zu dem Schlusse, daß die JHR. weder für Syphilis noch für ein bestimmtes Medikament spezifisch sei, sondern durch eine gefäßwandschädigende Wirkung des Medikamentes bedingt werde.

So stehen sich also die Theorien der direkten und indirekten Wirkung des Medikamentes in bezug auf die JHR. gegenüber.

Aus den Resultaten der vorliegenden Arbeit ging der Parallelismus zwischen JHR. und Dermographismus hervor.

Man versteht nun unter Dermographismus alle sichtbaren Änderungen der Blut- und Saftdurchströmung der Haut, welche infolge äußerer mechanischer Reize zustande kommen können. *Zirl* teilt diese dermographischen Erscheinungen je nach ihrer Entstehungsweise in zwei große Gruppen ein: einerseits in die durch direkte Einwirkung auf die Hautgefäße verursachten Erscheinungen (*lokaler* Dermographismus) und andererseits in die reflektorisch bedingten Phänomene (*reflektorischer* Dermographismus).

Der lokale Dermographismus ist der Ausdruck einer direkten Reizung der Hautcapillaren und kleineren Hautgefäße. Streicht man also mit einer Nadel über eine Hautpartie, so entsteht auf diesem Gebiete, unmittelbar an den Reizort gebunden, ein dünner Strich, der entweder in weißer Farbtönung als Dermographismus albus, in roter Farbtönung („Nachröten“) als Dermographismus ruber oder endlich in seltenen Fällen, meist bei besonders dafür disponierten Individuen, in einer ödematösen Leiste als Dermographismus elevatus (Urticaria factitia) auftritt. Entsprechende Verhältnisse entstehen auch bei anderem Druckreiz (z. B. mit einer Hülse, wie sie von mir angewandt wurde, nur daß dann eben Ringe auf umschriebener Hautpartie erschienen).

Im Gegensatz zu dieser lokalen Erscheinungsform ist der reflektorische Dermographismus nicht an den Reizort oder seine unmittelbare Umgebung gebunden. Der reflektorische Dermographismus erscheint vielmehr in Feldern und Flecken, die vom Reizorte bis zu 6,0 cm und mehr entfernt sein können, so daß seine Gesamtbreite über 12,0 cm betragen kann.

Lokaler und reflektorischer Dermographismus treten meist nebeneinander auf; die meist sofort erscheinende lokale Reaktion wird aber unschwer von der erst später einsetzenden reflektorischen Reaktion getrennt werden können. Bei allen dermographischen Erscheinungen machen sich natürlich individuelle Unterschiede geltend.

In allen von mir beobachteten Fällen trat lokaler und reflektorischer Dermographismus nebeneinander auf; es wurde aber in allen Fällen nur das Bild des Dermographismus ruber, das „Nachröten“, beobachtet.

Über das Zustandekommen des lokalen Dermographismus gehen nach *Zirl* die Ansichten auseinander; man nimmt wohl eine contractile Substanz in der Gefäßwand an, welche auf den Reiz mit der Erscheinung des lokalen Dermographismus albus reagiert, und hält dagegen den lokalen Dermographismus ruber für den Ausdruck einer aktiven Dilatation der Gefäße.

„Der reflektorische Dermographismus dagegen beruht auf einem über sensible spinale Fasern und Rückenmark und Sympathicus ziehenden Reflex. Warum vom Rückenmarkszentrum durch denselben Reiz bald die Constrictoren, bald die Dilatatoren oder beide auch nebeneinander in Tätigkeit versetzt werden, bleibt völlig unklar.“ (*Zirl.*)

Was die klinisch-diagnostische Auswertung dermographischer Erscheinungen anbelangt, so kommt dem lokalen Dermographismus keine bestimmte Bedeutung zu: er ist eben nur Ausdruck eines lokalen Reizes, der überall unabhängig vom Nervensystem auftreten kann und nur im narbigen Bindegewebe stets fehlt. Wesentlichere Bedeutung hat der reflektorische Dermographismus: er fehlt stets bei organischen Läsionen des Rückenmarkes und der peripheren Nerven.

Zirl faßt darum die klinisch-diagnostische Bedeutung des reflektorischen Dermographismus in den Satz: „Ist an irgendeiner Stelle des Reflexbogens die Nervenleitung unterbrochen, oder ist das Zentrum zerstört, so bleiben in dem betreffenden Hautgebiete die reflektorischen Erscheinungen vollkommen aus.“ Und *Dennig*, der eingehende Untersuchungen über die Beziehungen von Dermographismus und Sensibilität der Haut anstellte, fand, „daß der Vasomotorenreflex nur an solchen Stellen zerstört war, wo auch die Sensibilität gestört war, nie aber an Stellen von normaler Sensibilität“. —

Damit gewinnt aber der folgende Fall ganz besondere Bedeutung:

Emma G., ledige Klavierspielerin, 39 Jahre alt; 2 Kinder, davon das eine im Säuglingsalter an unbekannter Ursache gestorben; das andere lebt, gesund.

Die Patientin kam Mitte Februar 1922 mit Lues II (Condylomata lata; kleinpapulo-maculöses Exanthem an Brust, Schultern, Rücken und Glutäen sowie am Bauch; WaR. +) zur Aufnahme.

Therapie: Sie wurde zunächst mit Embarin mit Acoinzusatz nach der mitgeteilten Form (je 1 Ampulle am 1., 3. und 5. Behandlungstage) behandelt. Am

8. Tage abends begann die Patientin zu schmieren; am 9. Tage erhielt sie die erste Neosalvarsaninjektion (Dos. 2).

Der Verlauf der prompt einsetzenden JHR. unterschied sich nicht von der früher als Durchschnittskurve gegebenen Erscheinungsform: die JHR. trat mit ihrem An- und Abschwellen nach den einzelnen Hg-Injektionen ebenso schön auf wie der Dermographismus.

Mit dem Einsetzen der JHR. aber zeigte sich folgendes Phänomen:

Unmittelbar unterm Nabel, mit einer ganz geringen Verlagerung nach rechts, fiel eine rechteckige, etwa 8,0 × 12,0 cm große, scharf abgegrenzte Hautpartie auf, in deren Gebiete wohl mehrere Papelchen sichtbar waren, in deren Bereiche aber sich keine JHR. einstellte. Eine ähnliche, wesentlich größere, fünfeckige Hautpartie, die unter dem linken Schulterblatte begann, mit $^1/_4$ ihrer Gesamtfläche rechts vom Rückgrat lag, mit ihrer übrigen Fläche nach dem linken Glutäus zu spitz auslief und ebenfalls mit Papelchen übersät war, blieb auch mit scharfer Abgrenzung von der JHR. verschont. Die JHR. erschien aber sonst am ganzen Körper mit Einschluß der Extremitäten.

Der Dermographismus konnte während der Behandlungsdauer an Brust, Rücken, Bauch, Glutäen, Ober- und Unterschenkeln und Ober- und Unterarmen ausgelöst werden, aber in den erwähnten Hautabschnitten konnten weder Nadel noch Hülse dermographische Erscheinungen hervorbringen: lokaler und reflektorischer Dermographismus traten hier niemals auf.

Vor Beginn der Behandlung sowie nach Abklingen der JHR. unterschieden sich diese Hautpartien weder in Farbtönung noch durch andere Auffälligkeiten (Behaarung, Schweißsekretion usw.) von der übrigen Körperhaut; anamnestisch war nichts zu ergründen, was auf eine äußere Schädigung der erwähnten Hautabschnitte hätte schließen lassen. Die neurologische Prüfung, die in der Nervenabteilung der Medizinischen Universitätsklinik vorgenommen wurde, ergab dagegen eine starke Herabsetzung der Sensibilität an den Rändern, ein fast völliges Fehlen derselben inmitten dieser Abschnitte. —

Halten wir uns noch einmal die Resultate unserer Betrachtung und Beobachtung vor Augen:

JHR. und Dermographismus gehen einander parallel; der Dermographismus fehlt in Hautabschnitten, in denen auch die JHR. fehlt; so kommen wir zu dem Schlusse, daß die *Jarisch-Herxheimer*sche Reaktion eine Erscheinung ist, die an die nervösen Elemente der Gefäße, an die Vasomotoren, gebunden ist.

Literatur.

Beck, Münch. med. Wochenschr. 1911, Nr. 3. — *Dennig*, Dtsch. Zeitschr. f. Nervenheilk. **73**. — *Herxheimer* und *Altmann*, Arch. f. Dermatol. u. Syphilis 1911, S. 110. — *Herxheimer* und *Krause*, Dtsch. med. Wochenschr. 1902, Nr. 50. — *Hesse*, Wien. klin. Wochenschr. 1919, Nr. 17. — *Jarisch*, Wien. klin. Wochenschr. 1895, Nr. 17—23. — *Müller, Hugo* (Mainz), Zentralbl. f. Haut- u. Geschlechtskrankh. **7**, H. 6. — *Perutz*, Dermatol. Zeitschr. **24**. — *Schreus*, Dtsch. med. Wochenschrift 1923, Nr. 15. — *Voehl*, Dtsch. med. Wochenschr. 1923, Nr. 7. — *Wechselmann* siehe *Hesse*, Wien. klin. Wochenschr. 1919, Nr. 17. — *Welander*, Arch. f. Dermatol. u. Syphilis **95**. 1909. — *Zirl*, Einfluß des vegetativen Nervensystems auf die Haut. In *R. L. Müller*, Das vegetative Nervensystem.

Über die Brucksche Ausflockungsreaktion bei Syphilis.

Von

Margarete Stern.

(Aus der Serologischen Abteilung der Universitätshautklinik Breslau (Direktor: Geheimrat Prof. Dr. *Jadassohn*].)

(Eingegangen am 13. Juli 1923.)

C. Bruck hat in Nr. 25 der D.M.W. 1922 eine neue Fällungsreaktion angegeben, die sich sowohl durch große Einfachheit der Technik als auch durch die Schnelligkeit der zu erlangenden Resultate auszeichnet und allein schon aus diesen Gründen beachtet zu werden verdient. Auf meine erste Nachprüfung der B.R. an ca. 1000 Seren, die bald nach ihrer Veröffentlichung ausgeführt wurde, möchte ich heute nicht mehr näher eingehen, weil die Versuche nicht in den vorgeschriebenen kleinen Röhrchen, sondern in unseren gewöhnlichen Reagens- oder Zentrifugiergläsern angesetzt wurden und somit nicht ganz den verlangten Bedingungen entsprachen. Ebensowenig will ich eine zweite, einige Monate später aufgenommene Nachprüfung eingehender besprechen, weil die von mir bei diesen Versuchen angewendete Technik inzwischen durch einige, mir von Herrn Prof. *Bruck* brieflich übermittelte Modifikationen überholt ist, und nur i. a. feststellen, daß mir die B.R., auch in ihren früheren Fassungen, brauchbar erschien; sie stimmte in ca. 85% der Fälle mit der WaR. überein. Die Änderung der Technik besteht im wesentlichen in einer neuen Art der Verwendung des Natriumsulfats (Natr. sulf. sicc.), welche die Kochsalzmethode verstärkt und die früheren Schwierigkeiten*) beim Gebrauch von Na_2SO_4 vermeidet. — Als Extrakte wurden die von Anfang an von *Bruck* empfohlenen alkoholischen Menschenherzextrakte verwendet, die in der bekannten Weise durch feinste Zerkleinerung des Herzmuskels und 14 Tage dauernde Extraktion mit der 5fachen Gewichtsmenge 96proz. Alkohols hergestellt wurden. Für einen Teil meiner Versuche stand mir ein

---

*) *Bruck* hatte schon früher (Klin. Wochenschr. 1922, Nr. 33) eine 10proz. Na_2SO_4-Lösung zur Extraktverdünnung empfohlen; diese hat sich damals nicht bewährt.

von Herrn Prof. *Bruck* freundlichst überlassener Extrakt zur Verfügung, an dem ich einen hier bereiteten Herzextrakt einstellte. Der erste Teil meiner Nachprüfung wurde gleichzeitig mit einem *Bruck*schen und einem *Breslauer* Extrakt angestellt, beim zweiten Teil kam nur der *Breslauer* Extrakt, gleichzeitig in mehreren Konzentrationen, zur Verwendung. *Versuchstechnik:* Zu je 1 ccm Extrakt wird tropfenweise langsam (alle 3 Sekunden etwa 0,5 ccm) 1 ccm einer 10proz. Na-Cl-Lösung hinzugefügt. Die Extraktverdünnung wird für jeden Versuch in der nötigen Menge frisch hergestellt und nicht wie früher aufgehoben; 0,2 (mindestens $^1/_2$ Stunde) inaktiviertes Serum — *Bruck* empfiehlt, die Sera einen Tag vor dem Versuch zu inaktivieren und nicht die gerade aus dem Wasserbade gekommenen zu benützen — wird mit 0,8 ccm 10proz. Na_2SO_4-Lösung versetzt und 0,2 ccm der Extraktverdünnung hinzugefügt. Die Röhrchen (von 1 cm Durchmesser) werden gut geschüttelt und 20 Minuten zentrifugiert. Darnach erfolgt die Ablesung, welche *Bruck* folgendermaßen beschreibt: „Entnimmt man die Röhrchen der Zentrifuge, so sieht man, daß die Flüssigkeit wasserklar geworden ist und an der Oberfläche ein weißes Häutchen schwimmt. Hält man die Röhrchen nun senkrecht gegen das Licht und bringt durch *leichtes* Schütteln das Häutchen zur Verteilung, so sieht man, daß es sich bei negativen Seren wieder in eine diffuse Trübung ohne Flockung auflöst (o), während es bei positiven Seren in äußerst charakteristische und ohne weiteres erkennbare kleine Flöckchen zerfällt, wobei je nach der Stärke der Reaktion die Flüssigkeit an sich völlig klar bleibt und nur Flocken trägt (++) oder sich mehr oder weniger trübt, aber noch deutliche Flockung zeigt (+)."

Meine Nachprüfung umfaßt 1000 Seren, das dabei verwendete Material setzt sich folgendermaßen zusammen:

Anzahl der Fälle	Keine Lues	Lues I	Lues II	Lues III	Lues lat. usw.	Lues?	Tabes	ohne Diagnose
1020	148	42	128	7	403	195	9	88

Eine Übereinstimmung in den Reaktionen fand ich 921 mal, also in reichlich 90%, und zwar bei 376 positiven und 545 negativen Fällen. Die Differenzen verteilen sich so, daß die WaR. der B.R. in 82 Fällen überlegen war, während das Umgekehrte nur 17 mal der Fall war. Diese Unterschiede wurden zugunsten der WaR. noch erheblich verstärkt, wenn man bei der Ablesung der B.R. nur die ausgesprochenen Flockungen bei völlig klarer Flüssigkeit als positiv bewertete. Eine Übereinstimmung der Reaktionen war dann nur in 892 Fällen vorhanden, die WaR. war der B.R. in 120 Fällen, die B.R. der WaR. in nur 8 Fällen überlegen.

Zusammenstellung der Differenzen zwischen der WaR. und der B.R., geordnet nach Diagnosen.

Reihe I.	*B.R.* der *WaR.* überlegen in	17 Fällen	Auch mittelstarke Ausflokkung bei mäßiger Aufhellung wird als positiv gerechnet.
„ II.	*WaR.* der *B.R.* „ „	82 „	
„ III.	*B.R.* der *WaR.* „ „	8 „	Nur starke Ausflockung bei klar gewordenem Medium wird als positiv gerechnet.
„ IV.	*WaR.* der *B.R.* „ „	120 „	

Spalte	1. Keine Lues	2. Lues I	3. Lues II	4. Lues III	5. Lues lat. usw.	6. Lues?	7. Tabes	8. Ohne Diagnose	9. Neuro-rezidiv	10. Gesamtzahl der Fälle
Reihe I	1	1	2	—	11	1	—	1	—	17
Reihe II	—	8	20	—	41	6	—	6	1	82
Reihe III	—	—	1	—	6	1	—	—	—	8
Reihe IV	—	9	36	—	55	10	1	8	1	120

Soweit mein relativ kleines Material Schlüsse zuläßt, tritt die Überlegenheit der WaR. hauptsächlichst bei Lues-I- und II-Fällen hervor. Von den 6 fraglichen Fällen, die nur nach *Wassermann* positiv waren (Spalte 6, R. II), waren 5, die gleichzeitig nach *Sachs-Georgi* untersucht worden waren, auch hier positiv. Bei dem 6. Fall handelte es sich um ein seit 5 Monaten bestehendes Unterkiefergeschwür ohne nähere Angaben. Der nur nach *Bruck* positive Fall war eine mehrfach untersuchte psoriasis-ähnliche Erkrankung, die gelegentlich auch nach *Wassermann* und *Sachs-Georgi* zweifelhaft reagierte und sich nicht für die Beurteilung der Leistungsfähigkeit einer Reaktion eignet. Unter den Nichtluetikern (Spalte 1, Reihe I) ist eine Gonorrhöe ohne Luesverdacht nach *Bruck* positiv; eine 2. Untersuchung zur Kontrolle der 1. einige Tage später fiel negativ aus. Diese unspezifische Reaktion scheidet aus, sobald man *nur* die starken Flockungen bei der B.R. mit positiv bewertet (Spalte 1, Reihe III), da die Flockung bei dem Gonorrhöefall nur mittelstark war und das Medium ziemlich trübe aussah. Man würde also der Gefahr einer unspezifischen Reaktion entgehen, wenn man nur stark positive Reaktionen berücksichtigt. Da diese Unspezifität unter 148 nichtsyphilitischen Fällen nur 1mal eintrat (also nur in 0,75%), was auch bei allen anderen Luesreaktionen vorkommt, würde die Maßnahme, nur die starken Ausflockungen bei klarem Medium als positiv zu bewerten, übertrieben erscheinen müssen, wenn sie nicht noch durch ein zweites Moment gerechtfertigt wäre: daß nämlich durch die Ausdehnung der positiven Bewertung auf die mittleren Ausflockungen im nur aufgehellten, aber nicht klaren Medium

eine Unsicherheit in die Beurteilung der B.R. kommt, die ihren Wert einschränkt. Ich bin bei meinen Ablesungen der B.R. gewöhnlich so vorgegangen, daß ich zuerst die Resultate aufgeschrieben habe, ohne etwas über die Fälle und den Ausfall der WaR. zu wissen. Dann aber habe ich an der Hand der Diagnosen und der WaR. die divergierenden Röhrchen einer nochmaligen Kritik unterzogen: ich habe die syphilitischen Sera und die unverdächtigen Fälle, die bei einer gewissen Aufhellung des Mediums etwa dieselben Flocken zeigten, miteinander verglichen und mich jeden Tag von neuem entschieden, welche von diesen Ausfällungen ich noch im positiven Sinne verwerten konnte, ohne unspezifische Resultate zu erhalten. Diese Unsicherheit in der Bewertung, die um so größer sein wird, je gewissenhafter der Ableser vorgeht, verschwindet, wenn man nur die klar gewordenen Röhrchen mit charakteristischen Flocken als positiv ansieht; man wird dann allerdings bei der B.R. auf eine Reihe positiver Resultate verzichten müssen. — An dieser Stelle möchte ich eine Differenz zwischen einer Beobachtung von *Bruck* und mir erwähnen: Nach *Brucks* Beschreibung der Ablesung der Reaktion, die ich deshalb oben ausführlich wiedergegeben habe, sollen nach dem Zentrifugieren *alle* Röhrchen klar geworden sein, so daß eine Entscheidung über positiv und negativ erst nach dem Aufschütteln der Röhrchen getroffen werden kann. Nach meinen Beobachtungen werden *nur* die stark positiven Seren durch das Zentrifugieren wasserklar, während die negativen entweder ebenso trübe geblieben sind wie vorher oder zwar leicht aufgehellt erscheinen, aber beim ersten Schütteln wieder trübe werden. Bei fast allen Seren, positiven und negativen, ist an der Oberfläche, wie auch *Bruck* beschreibt, eine Häutchenbildung festzustellen, die bei den stark positiven Seren sehr gut, bei allen anderen schwach ausgebildet oder auch nur angedeutet ist. Werden nun die Röhrchen leicht geschüttelt, so zerfallen bei den stark positiven Seren die Häutchen in sehr charakteristische Flocken, die in dem klargebliebenen Medium suspendiert sind und bei längerem ruhigem Stehen der Röhrchen an die Oberfläche steigen. Bei den negativen Seren dagegen zerfallen die Häutchen beim Schütteln so vollkommen, daß sie in dem trüben Medium nicht mehr feststellbar sind. Ich konnte daher die positiven und negativen Seren nach dem Zentrifugieren auf den ersten Blick erkennen. Schwierig aber ist die Bewertung der Reaktionen, die zwischen „positiv" und „negativ" liegen und sowohl bei syphilitischen wie nichtsyphilitischen Seren vorkommen. Hier ist das Medium aufgehellt, aber nicht klar, und das Häutchen zerfällt bei leichtem Schütteln in Flocken. Setzt man das Schütteln zur Klärung des Befundes noch wenige Sekunden fort, so können 2 Fälle eintreten: 1. die Flocken lassen sich „verschütteln", so daß sie in dem getrübten Medium unsichtbar werden, oder 2. die

Flocken verschwinden nur zum Teil beim Schütteln, und es bleiben flockige und fädige Gebilde in der noch immer aufgehellten Flüssigkeit zurück. Dabei kann man alle Übergänge von klar zu trübe und von charakteristischen zu atypischen Flocken beobachten. *Grütz*[1]) findet bei seiner Nachprüfung der B.R., „daß die Achillesferse der B.R. die häufig auch bei guten Extrakten zutage tretende Neigung zu einer eigentümlichen ‚Schlierenbildung‘ ist, welche die Deutung der Reaktionen erschwert und einen in den Flockungsreaktionen nicht versierten Untersucher leicht zu der Annahme positiver Reaktionen verleiten kann, wo keine vorliegen“. Ob meine Beobachtungen bei den nicht typisch aussehenden *Bruck*-Reaktionen sich mit denen von *Grütz* decken, weiß ich nicht, da ich meine Befunde nicht mit „Schlierenbildung“ bezeichnen würde. In den Schlußfolgerungen aber stimme ich jedenfalls mit denen von *Grütz* überein: „Wenn man nur Reaktionen mit deutlicher Bildung von Oberflächenhäutchen, die sich durch Schütteln in der klargewordenen Flüssigkeit zu dichten Flocken auflösen, als positiv ansieht, dann erhält man nach unserer Erfahrung niemals unspezifische Resultate. Dagegen haben wir schwach positive Ergebnisse, in denen Flockenbildung in einer noch ziemlich stark trübe gebliebenen Flüssigkeit und keine sehr ausgesprochene Häutchenbildung zu konstatieren war, recht häufig auch bei Seren sicher nichtluetischer Provenienz gesehen und möchten davor warnen, derartige Resultate als ‚positiv‘ zu verwerten.“ Dieselben als „zweifelhaft“ anzusehen, halte ich nicht für empfehlenswert, da sich die Anzahl der zweifelhaften Reaktionen dadurch unverhältnismäßig erhöhen und eine Reihe von Nichtluetikern verdächtigt werden würde.

Bezüglich der anzuwendenden Extraktmenge habe ich die Richtigkeit der *Bruck*schen Angabe, die auch von *Grütz* erwähnt worden ist, bestätigen können: daß eine größere Extraktmenge schwächere Ausschläge im Versuch geben kann als eine kleinere. Anfangs verwendete ich nur 2 Verdünnungen desselben Extraktes im Versuch, und zwar: 2 Teile Extrakt zu 3 Teilen und 3 Teile Extrakt zu 4 Teilen phys. NaCl-Lösung. Nachdem ich beobachtet hatte, daß öfter Differenzen im Ausfall der Reaktionen zwischen den beiden Konzentrationen auftraten, ohne daß die schärfere Reaktion unspezifisch war, fügte ich späterhin den beiden Konzentrationen 2 : 3 und 3 : 4 noch eine dritte 5 : 6 desselben Extraktes hinzu. Dabei stellte ich nicht nur fest, daß bald die eine, bald die andere Extraktemulsion die besten und schärfsten Resultate gab, sondern daß die 3 Verdünnungen innerhalb eines Versuches auch kreuzweise differierten, so daß die optimale Extraktdosis für ein Luesserum bei 2 : 3, für ein anderes bei 3 : 4 oder 5 : 6 lag. In der Zusammenstellung meiner Nachprüfung ist jedes Serum als positiv gerechnet worden, das auch nur mit einem der verwendeten

Extrakte oder mit einer der verwendeten Konzentrationen ein und desselben Extraktes eine einwandfreie Flockung gab. *Grütz*, der die B.R. im Vergleich mit der S.G.R. nachgeprüft hat, hebt hervor, daß er das kreuzweise Versagen der verschiedenen Extrakte bei der B.R. ziemlich häufig gefunden habe, im Gegensatz zu den fast konstant übereinstimmenden Extrakten der S.G.R. Es war naheliegend, da der gute Ausfall der B.R. an die Bedingung einer ganz bestimmten Extraktdispersität geknüpft ist, die Differenzen in kleinen technischen Ungleichmäßigkeiten beim Zurechtmachen der Extraktemulsionen zu suchen. Ich habe deshalb die 3 Verdünnungen täglich selbst auf die gleiche Weise in denselben Kölbchen (ich benutzte die mir sehr geeignet erscheinenden numerierten *Abderhalden*schen Dialysierkölbchen von ca. 30 ccm Inhalt) mit den gleichen Pipetten hergestellt, ohne daß es mir gelang, eine größere Gleichmäßigkeit der Extrakte zu erreichen.

Bruck[2]) hat seine Fällungsreaktion, die sich durch ihre Einfachheit zum Studium des Wesens der Luesreaktionen eignet, für Versuche benutzt, aus denen hervorzugehen scheint, daß es sich bei dem Zusammenwirken von Luesserum und Organextrakt weder um feste Bindungen zwischen Antikörpern und Lipoiden noch um primäre Ausfällungen von Serum mit gelösten Extraktbestandteilen handelt. Das Wesen der Reaktion bestehe vielmehr in einer primären Zusammenballung feinster Lipoidteilchen durch minimale Spuren einer im Luesserum vorhandenen verklebenden Komponente, also auf einem mechanischen Adsorptionsvorgang. *Bruck* glaubt nach seinen Versuchen annehmen zu dürfen, daß alle mit dem Gemisch Luesserum-Organextrakt arbeitenden Luesreaktionen auf dem gleichen biologischen Vorgange beruhen, der sich nur, je nach der technischen Zubereitung der Extraktverdünnung und den obwaltenden Versuchsbedingungen, sekundär in verschiedenen Erscheinungsformen äußert und entweder indirekt durch Komplementadsorption (WaR.) oder direkt (S.G.R., D.M., B.R.) zur Darstellung gebracht werden kann. Während *Brucks* Theorie für eine Erklärung des Zustandekommens der B.R. geeignet zu sein scheint, ist das weniger der Fall, wenn man sie auf die übrigen Luesreaktionen ausdehnt. Um das Wesen der WaR. zu erklären, kommt man mit der *Bruck*schen Annahme einer Verklebung der Lipoidteilchen durch Serumspuren, die nur bei der Technik der WaR. unterhalb der sichtbaren Grenze bleibt, nicht weiter. Auch zur Widerlegung der Schlußfolgerungen der *v. Wassermann-Citron*schen Filtrationsversuche[3]), auf welche *v. Wassermann* seine „Bestätigungsreaktion" aufgebaut hat, und wofür *Bruck* seine Theorie heranzieht, ist dieselbe nicht ausreichend: die Annahme einer „Verklebung" der Lipoidteilchen durch Serumspuren anstatt einer „Bindung" im „Wassermann-Aggregat" läßt sich zwar mit dem Nachweis von freiem, bei der Verklebung unverbrauchtem

Luesserum im Filtrat vereinigen und würde auch die Widersprüche bei der Filtration von Normalserum (freier Extrakt im Filtrat) in demselben Sinne erklären, wie auch *v. Wassermann* annimmt. Aber für das Auftreten von freiem Extrakt im Filtrat bei Luesseren fehlt die Erklärung. Die Versuche von *Prausnitz* und *Stern*[4]) haben aber gezeigt, daß bei der Nachprüfung der *v. Wassermann-Citron*schen Versuche, unter Verwendung der von *v. Wassermann* und *Citron* nicht berücksichtigten quantitativen Verhältnisse, man es durch entsprechende Einstellung der Extrakt- und Luesserumgemische vor der Filtration vollkommen in der Hand hat, ob man im Filtrat freies Luesserum oder freien Extrakt nachweisen will. Sowohl das freie Serum wie der freie Extrakt ist nur der Überschuß des als Komplex Luesserum-Extrakt-Komplement verankerten „Wassermann-Aggregates". Zu einer Sprengung des Komplexes, wie *Wassermann* annimmt, kommt es nicht; die Untersuchungen von *Prausnitz* und *Stern* sprechen aber keineswegs gegen eine primäre Bindung von Serum und Extrakt, wie *Bruck* nach seinen Versuchen annehmen zu können glaubt. Ob es sich, wie *Sachs*[5]) vermutet, nur bei den Vorgängen der B.R. um eine Agglutination der bereits ausgeflockten Extraktbestandteile handelt, während die übrigen Ausflockungsreaktionen auf einer Präcipitation der vorher in kolloidaler Lösung befindlichen Extraktlipoide beruhen, müssen weitere Untersuchungen entscheiden. Rein äußerlich betrachtet, bieten die Flockungen bei der B.R. ein ganz anderes Bild als die bei den übrigen Flockungsreaktionen, so daß man es sich danach sehr gut vorstellen könnte, daß ihr im ersten Falle eine Verklebung, im zweiten Falle eine Fällung zugrunde liegt. Eine starke B.R. trägt — makroskopisch — ein an der Oberfläche der wasserklaren Flüssigkeit sitzendes, gut ausgebildetes Häutchen. Bringt man dasselbe unaufgeschüttelt unter das Agglutinoskop, indem man das Röhrchen vorsichtig umlegt, damit das Häutchen intakt bleibt, so sieht man eine mit großen und kleinen Vakuolen durchsetzte, zarte gelbliche Haut. Schüttelt man das Röhrchen leicht, so zerreißt dieselbe zunächst in unregelmäßige Fetzen oder Flocken, die bei intensiverem Schütteln immer kleiner werden, aber im Gegensatz zu den *Sachs-Georgi*-Körnchen den Charakter von aus Häutchen hervorgegangenen Gebilden behalten. Läßt man die in der Flüssigkeit suspendierten Flocken der B.R. einige Zeit stehen, so vereinigen sich die kleinen Flocken wieder zu größeren und ziehen sich allmählich wieder an der Oberfläche des klaren Mediums zusammen. — Eine starke S.G.R. bietet makroskopisch das Bild einer klaren Flüssigkeit mit darin suspendierten Flöckchen, die sich unter dem Agglutinoskop als grobflockig erweisen. Schüttelt man die Röhrchen leicht auf, so zerfallen die Flocken, und man sieht im Agglutinoskop scharf konturierte kleine Körnchen, die bei wiederholtem Schütteln infolge

weiteren Zerfalls immer feiner und kleiner werden, aber dabei ihre charakteristische Form behalten. Eine schwache S.G.R. zeigt dieselben Merkmale wie eine starke.

Die B.R. ist klinisch brauchbar; infolge der Einfachheit ihrer Ausführung eignet sie sich besonders zur schnellen Orientierung. Die mit der B.R. erhaltenen positiven Resultate entsprechen nach meiner Nachprüfung stets der Diagnose, wenn man nur die starken Ausfällungen bei klar bleibendem Medium als positiv ansieht. Als Ersatz der WaR. oder S.G.R. kann die B.R. zurzeit noch nicht angesehen werden, da sie in einer Reihe von Luesfällen im Gegensatz zur WaR. und S.G.R. versagt.

Literatur.

[1]) *Grütz*, Klin. Wochenschr. 1923, Nr. 13, S. 586. — [2]) *Bruck*, Klin. Wochenschrift 1922, Nr. 33, S. 1656. — [3]) *v. Wassermann* und *Citron*, Klin. Wochenschr. 1922, S. 1101. — [4]) *Prausnitz* und *Stern*, Zentralbl. f. Bakteriol., Parasitenk. u. Infektionskrankh. 90, H. 4, S. 246. — [5]) *Sachs*, Zentralbl. f. Haut- u. Geschlechtskrankh. 7, H. 3/4, S. 156.

Blasenbildung der Haut bei Encephalitis epidemica.

Von

Dr. Edmund Adler.

(Aus der I. Medizinischen Klinik der deutschen Universität in Prag [Vorstand: Prof. Dr. *R. Schmidt*].)

Mit 1 Textabbildung.

(Eingegangen am 14. Juli 1923.)

Der mitzuteilende Fall stellt ein Unikum dar zu der interessanten Frage trophischer Hautveränderungen bei Herderkrankungen des zentralen Nervensystems.

I. P., 47 Jahre alt, arbeitslos (früher Bergarbeiter), erkrankte anfangs Februar 1923 mit Müdigkeit und Schwächegefühl im ganzen Körper, spürte gleich zu Beginn Parästhesien (Kribbeln, Pelzigsein) und Kältegefühl in Armen und Händen, wurde schlaflos. Er bekam Muskelzuckungen in Schultern und Armen und auch in der Bauchmuskulatur. In der Gegend der Muskelzuckungen hatte er stechende Schmerzen, die besonders nachts heftig waren. Seit Anfang März kann er nur langsam gehen. Starkes Zittern im rechten Arm. Keine Kopfschmerzen, kein Doppeltsehen. Von Fieber weiß er nichts anzugeben. Anfangs April bildeten sich plötzlich, ohne daß Pat. dafür eine Veranlassung angeben könnte — er arbeitete nichts, verletzte sich nicht, gebrauchte keine Medikamente —, einige Blasen an der rechten Vola manus, der Fingerbeuge- und auch auf der Fingerstreckseite, die absolut schmerzlos waren; sie brachen bald auf und heilten langsam ab. Von früheren Erkrankungen und Familienanamnese ist nichts zu erwähnen.

Aufnahme 22. V. d. J.: Pat. schläft sehr schlecht (angeblich wegen der heftigen nächtlichen Schmerzen). Muskelzuckungen in den verschiedensten Körpergebieten, besonders in der Schultermuskulatur beiderseits, dann bald in dieser, bald in jener Muskelgruppe der Arme, rechts stärker als links, besonders wenn die Arme ausgestreckt werden. Am konstantesten sind die Muskelzuckungen in der Muskulatur des rechten unteren Bauchquadranten. Viel seltenere Zuckungen in den Beinen, noch am ehesten, wenn Pat. steht. Im ganzen erfolgen die Muskelzuckungen nicht rhythmisch. Dabei ist die aktive Bewegungskraft etwas herabgesetzt. Pat. geht in leicht gebückter Stellung mit stark nach vorn geneigtem Kopf. Die Hirnnerven o. B. Absolut keine objektiv nachweisbaren Sensibilitätsstörungen. An der rechten Vola manus und an der Fingerbeugeseite, dann an der Streckseite des rechten Daumens finden sich im ganzen 8 Hautdefekte, von denen die größten fast den ganzen Thenar und Hypothenar einnehmen und mit ganz frischer zarter Epidermis bedeckt sind, während die übrigen höchstens zweihellerstückgroßen Defekte tiefer in die Cutis reichen und noch mit einer Kruste bedeckt sind. Alle diese Stellen sind ganz schmerzlos. Reflexe durchaus normal. Sonstige innere Organe o. B. Im Liquor *Nonne-Apelt*sche und *Pandy*sche Reaktion leichte Opalescenz, in der ersten Portion 11 Zellen (in der zweiten und dritten 7 bzw. 9).

Goldsol-Reaktion negativ. Blutdruck nach R.R. 150 mm Hg. Subfebrile Temperaturen. Am 26. V. wurde ein Fixationsabsceß mit $^1/_2$ ccm Terpentinöl angelegt; Pat. fieberte höher 3 Tage lang (Höchsttemperatur am 2. Tag bis 39,2°). Ein therapeutischer Effekt in keiner Weise zu konstatieren. Pat. klagte die ganze Zeit über sehr heftige, unangenehme tiefsitzende bohrende Schmerzen in beiden Schultern, die besonders rechts bis in die Hand hinunterzogen, ferner über Parästhesien wieder besonders in der rechten Hand und auch über ein sehr starkes und unangenehmes Kältegefühl, welches er im rechten Unterarm, bis zum Handgelenk reichend, lokalisierte.

Am 3. VI. schossen plötzlich nachmittags im ganzen 5 Blasen am Thenar und Hypothenar und an den Mittelphalangen der Beugeseite des 3. und 4. Fingers hervor — die größte kronenstückgroß, die kleinsten linsengroß. Dazu bis zum nächsten Tage noch einige erbsengroße Bläschen an den Köpfchen der Endphalangen an der Vola manus und einige an den Phalangen. Die Blasen platzten zumeist schon nach wenigen Stunden, es entleerte sich klare Flüssigkeit, die Epitheldecke hob sich ab; die so entstehenden ganz oberflächlichen Epitheldefekte begannen sich bald zu überhäuten, nur vereinzelte etwas später; bis dahin blieben sie einige Tage lang leicht schmierig bedeckt. Bei längerem Bestehenbleiben der Blasen trübte sich ihr Inhalt; die Zellen darin bestanden aus meist degenerierten Neutrophilen und Makrophagen; sekundär waren sie mit Streptokokken infiziert. Diese ganze Blaseneruption erfolgte ohne die geringsten subjektiven Beschwerden, die Blasen waren ganz torpid, die Umgebung nicht im geringsten verändert. Sie heilten übrigens sehr schnell, und um die Mitte des Monats waren sie schon alle wieder epithelisiert. Auch der Schlaf des Pat. war besser. Sonst aber alle Beschwerden unverändert. In der letzten Zeit des Aufenthaltes wurden ununterbrochen mit den Fingern der rechten Hand Flexionsbewegungen ausgeführt, von denen Pat. behauptet, daß sie willkürlich erfolgen, „damit die Finger nicht steif werden", von denen man aber doch wegen ihrer ununterbrochenen Konstanz, selbst bei anderweitiger Ablenkung des Pat., den Eindruck gewinnt, daß sie zwangsmäßig erfolgen. Am 23. VI. Pat. familiärer Verhältnisse wegen entlassen.



Mitteilenswert erscheint also dieser Fall von epidemischer Encephalitis wegen seiner Hautveränderungen, die als trophische Geschwüre anzusprechen sind (auch nach Ansicht des Herrn Prof. *Kreibich*, der den Fall zu begutachten die Güte hatte). Sind nun solche Blasenbildungen bei Erkrankung des zentralen Nervensystems, zumal bei Fehlen von Motilitäts- oder Sensibilitätsstörungen, schon an und für sich etwas enorm Seltenes, so sind sie bei der Encephalitis epidemica, soweit ich die Literatur übersehe, überhaupt noch nicht bekannt.

In ganz letzter Zeit wurden ähnliche Veränderungen von *Bruno Fischer*[1]) beobachtet: Bei einem Fall von rechtsseitigem Kleinhirnbrückenwinkeltumor, der von Prof. *Piffl* auf translabyrinthärem Wege entfernt wurde, bildeten sich nach der Operation am linken Fußgelenk, später auch an anderen Stellen, Blasen aus, ähnlich wie bei unserem Fall. Ferner sah *B. Fischer* solche Blasenbildungen, die er auch als trophische Hautstörungen ansieht, bei einem Fall von Carcinommetastasen ins Gehirn und Rückenmark und bei einer Dementia senilis. Bekannter sind solche Blasenbildungen bei der progressiven Paralyse, bei der sie nach einer Statistik *O. Fischers* aber auch nur in 1,5% der Fälle auftreten sollen, besonders nach Anfällen und ante exitum.

Sie wurden in einem Fall von progressiver Paralyse auch besonders gründlich von *Kreibich*[2]) anatomisch untersucht, der bekanntlich warm dafür eintritt, solche Störungen, die sich nach ihm auch als Zoster, Decubitus acutus (auch auf nicht gedrückten Stellen!), Dermographismus usw. präsentieren können, als vasomotorisch-trophische Störungen anzusehen.

Es ergibt sich nun die Frage, wohin im zentralen Nervensystem ein Herd zu lokalisieren ist, der solche Erscheinungen verursacht. Es können vegetative Funktionen der Haut sonst von recht verschiedenen Stellen des Gehirns und Rückenmarks her gestört werden, was besonders für die Innervation der Hautgefäße gilt. Für unseren Fall von Encephalitis mit ihren bekannten rätselhaften Beziehungen zur Stammgangliengegend, glaube ich, liegt es besonders nahe, an einen lokalen Herd im Hypothalamus, dem Sitz vegetativer Zentren, hier auf der linken Seite zu denken. Herde in dieser Gegend (Wärmezentrum!) sind vielleicht auch für die eigenartigen Kälteparästhesien verantwortlich zu machen.

Unser Fall ist also einer jener seltenen Fälle, bei denen eine zentrale Herderkrankung, die sogar mit hoher Wahrscheinlichkeit lokalisierbar ist, zu einer trophischen Hautveränderung im Sinne von Blasenbildung, die hier in einzelnen Schüben auftritt, führt.

---

[1]) Siehe Med. Klinik 1923, Nr. 22 und eine im Druck befindliche Arbeit im Arch. f. Dermatol. u. Syphilis.

[2]) Die angioneurotische Entzündung, Wien 1905, und Über Decubitus und Blasenbildung bei Nervenkrankheiten. Arch. f. Dermatol. u. Syphilis **92**, 3.

(Aus der Universitätshautklinik Breslau [Direktor: Geh.-Rat *Jadassohn*].)

Über circumscriptes, planes Myxödem mit Bemerkungen über Schleim und Kalk bei Poikilodermie und Sklerodermie.

Von

Dr. Heinrich Hoffmann,

Assistent der Klinik.

(Eingegangen am 27. Juli 1923.)

Die vorliegende Arbeit geht aus von einem Fall von *atypischem, planem, circumscriptem Myxödem* mit Schleimnachweis in der Haut; sie beschäftigt sich dann an der Hand von einzelnen sehr seltenen Fällen mit den bisher noch wenig beachteten Beziehungen zwischen Sklerodermie, Poikilodermie, Schleim und Kalk.

W. Dössekker[2]) hat 1916 aus der Berner Dermatologischen Klinik eine eingehende Arbeit über einen von *Jadassohn*[1]) in dem Mediz.-Pharmazeut. Bezirksverein der Stadt Bern am 12. XII. 1912 vorgestellten Fall von „*atypischem tuberösen Myxödem*" veröffentlicht. Bei einem 51 jährigen Landarbeiter waren plötzlich Schwellungen der Lider und Stirn, tatzenartige Verdickungen der Finger, vorspringende Hautwülste und tiefe Falten im Gesicht und multiple, teilweise höckrige und weiche, gelatinöse Tumoren am Körper aufgetreten. Im Blut einmal beträchtliche Lymphocytose. Die Thyreoidea nicht fühlbar. Histologisch: massige Einlagerung von Mucin in der Cutis. — Thyradentherapie erfolglos; nach Thyreoideaimplantation merkbarer Rückgang.

Der Fall wurde als außergewöhnliche Form des Myxödems aufgefaßt. In der Literatur fand *Dössekker* 3 ähnliche Fälle [*Reitmann*[3]), eigenartige, der Sklerodermie nahestehende Affektion; *v. Lewtschenkow*[4]), ein seltener Fall von myxomatöser Hautdegeneration (Myxoma cutis); *Pellizzari*[5]), Myxomatosis nodosa].

Seitdem ist noch hinzugekommen ein von *Bogrow*[6]) in Moskau vorgestellter Fall von *Myxoedema atypicum* oder *Hypothyreoidismus atypicus*: 61 jährige Frau; im Bereiche bestimmter Nerven symmetrisch angeordnete Knötchen und stellenweise strangförmige Wülste. Histologisch: Anhäufung von Schleimzellen und schleimige Degeneration. Haut trocken, Gesicht gedunsen. Im Blut Eosinophilie.*) — Erst vor ganz kurzer Zeit hat *Trýb*[7]) einen Fall veröffentlicht, der insofern hierher zu gehören scheint, als bei einer Patientin während der Gravidität Knoten und Knötchen besonders in der Glutäalgegend und an beiden Armen

*) S. auch Fälle von *Krupnikow* und *Pawlow* und die Bemerkung *Lewtschenkows* (Moskauer venerolog.-dermatol. Ges. 5. III. 1922. Derm.Wochenschr. Bd. 75. S. 712).

auftraten, die histologisch Einlagerungen von Schleim und schleimige Degeneration aufwiesen. —

Hinweisen möchte ich noch auf 2 Fälle von *Granuloma annulare* mit myxomatöser Degeneration: *G. Define*[8]) (mir leider nur im Referat zugänglich), entsprechend der klinisch wahrnehmbaren Depression eine myxomatöse Degeneration der Zellelemente. *C. Rasch* und *F. Gregersen*[9]), in der Tiefe des Geschwulstgewebes unregelmäßig geformte nekrotische Partien mit myxödematöser Metamorphose (fadenartige Massen in der Umgebung der nekrotischen Partien, mit Thionin-Mucinreaktion).

Ich hatte Gelegenheit, an unserer Klinik eine Patientin zu beobachten, die wohl in das Gebiet des „*atypischen Myxödems*" gehört*).

32jähriges Küchenmädchen. Am 4. VI. 1921 aufgenommen.

Familienanamnese o. B. Vor 10 Jahren Lungenbluten (4 Wochen Krankenhausbehandlung). Vor 3 Jahren Magenbeschwerden (14 Tage klinische Beobachtung). Magen gesund befunden. Ende 1920 auf r. Handrücken „kleine Pickel". Allmähliche Ausbreitung. Salben- und Höhensonnebehandlung. Geringe Besserung. Februar 1921 am r. Unterarm „Knoten", die zeitweise stärker jucken.

Status: Schwächlich; mäßiger Ernährungszustand. 1,60 m; 52 kg. Allgemeinbefinden leidlich. Appetit, Verdauung, Stuhl, Schlaf usw. in Ordnung. Temperatur dauernd normal. Sensorium frei. Die Patientin spricht aber recht langsam, fröstelt leicht und neigt zum Weinen, ohne besonders depressiv gestimmt zu sein.

Innere Organe: Cor, Pulmones, Abdomen physikalisch o. B. Röntgenologisch in den Lungen beiderseits verstärkte Bronchialzeichnung mit nach oben und unten ziehenden einzelnen Strängen. Der r. Ventrikel etwas verbreitert. (Untersuchung der hiesigen Med. Poliklinik. Weitere internistische Befunde s. u.)

Harn: Normal.

Nerven: Geringe Pupillendifferenz (r. < l.); etwas verlangsamte Lichtreaktion beider Pupillen; abgeschwächte Bauchdeckenreflexe, rechts gar nicht auszulösen; aber schlaffe Bauchdecken. Herabgesetzte elektrische Erregbarkeit (quantitativ) aller Muskeln. Sonst neurologisch o. B. (Nervenklinik.)

Geschlechtsorgane: Menstruation seit dem 15. Jahre nur alle 5—6 Wochen. Uterus anteflektiert, beweglich. Ovarien beiderseits deutlich zu tasten. (Frauenklinik.)

Thyreoidea nicht fühlbar.

Blutbefund (7. VI. 1921): Hämoglobin 62%; Erythrocyten 3 588 000; Leukocyten 13 600. Polynucleäre 60%; Lymphocyten 32%; Eosinophile 7%; Übergangszellen 1%. WaR.: negativ. A. T. K. (1 : 5000) intrad.: +. Pirquet: (+).

Hautbefund: Leichte Schwellung der oberen Augenlider, Verbreiterung der Nasenflügel und geringgradige Wulstung der Lippen. Die Haut des ganzen Körpers derb, spröde und trocken. Fehlen der Achselhaare. Schamhaare normal entwickelt. Im Gesicht und am Hals dunkle Pigmentierungen (als Folge der Höhensonnenbestrahlungen?). Später, als Patientin einmal längere Zeit an der Sonne gesessen hatte, wurde diese Pigmentierung der Gesichtshaut noch deutlicher. Mund, Kinn, beide Augenhöhlen und ein etwa 2 cm breiter, an die behaarte Kopfhaut angrenzender Streifen frei von Pigment.

*) Der Fall wurde von *Burchardi*[10]) in der Schles. Dermatol. Ges. Breslau, Sitzg. v. 29. VI. 1921, vorgestellt.

An der rechten Seite des rechten Handrückens eine etwa 5-Markstückgroße, bläulich-rötlich verfärbte, schwach infiltrierte, teilweise schuppende, teilweise leicht nässende Hautstelle. Diese Dermatose wurde als Lichen Vidal circumscript. diagnostiziert. Sie trotzte der üblichen Behandlung lange und rezidivierte des öfteren, zumal da Patientin häufig waschen mußte. Wieweit sie in Zusammenhang mit der myxödematösen Erkrankung steht, ist schwer zu entscheiden. (Hierbei möchte ich an eine Arbeit von *Sänger*[11]) erinnern, der über eine Anzahl von Hypothyreosen mit ekzematösen Erscheinungen berichtet hat. Die Ekzeme waren refraktär gegen jegliche lokale Therapie, heilten jedoch nach Thyreoidingaben verhältnismäßig gut und rasch.) Etwa in der Mitte der Radialseite des rechten Unterarmes bemerkte *Jadassohn sehr wenig auffallende, etwa 3-Markstückgroße, blaß weißgelbliche, ganz leicht erhabene, unregelmäßig rundliche, minimal verdichtete Flecke*. Am ganzen übrigen Körper waren ähnliche Veränderungen nicht zu finden.

15. VI. 1921. Excision aus dem eben beschriebenen Hautbezirk.

16. VI. 1921. Blutungszeit: 2 Min.; Anfang der Gerinnung: 11 Min.; Ende der Gerinnung: 17 Min. „Endothelsymptom" negativ.

Hämoglobin 69%; Erythrocyten 3 282 000; Leukocyten 8400. Polynucleäre 65%; Lymphocyten 25%; Eosinophile 4%; Übergangszellen 3%; große Mononucleäre 3%.

23. VI. 1921. Probeexcision aus normaler Haut vom Rücken (Angul. inf. scapul.).

27. VI. 1921. Erneute Untersuchung in der Mediz. Klinik. Blutstatus im wesentlichen gleich dem obigen. — Im *Elektrokardiogramm* ist es zweifelhaft, ob das von *Zondek*[12]) bei Myxödem beschriebene Phänomen positiv ist oder nicht. Ein 2. Elektrokardiogramm ergibt folgendes: Die T-Zacke zeigt Unregelmäßigkeiten. Einige Male fällt sie auch bei ruhigem Gleichstrom und am Abend positiv und einige Male negativ aus, zum Teil fehlt sie. Die Mediz. Klinik hält es demnach für wahrscheinlich, daß *diese Erscheinung, die leichten Gesichtsödeme und die teigige Gesichtsschwellung Initialsymptome eines Myxödems sind.* — Die Ergebnisse einer von mir angestellten eingehenden *pharmakodynamischen Prüfung* sollen im Zusammenhang mit größerem Material in extenso gesondert veröffentlicht werden. Hier ist von Interesse, daß der Blutzuckerwert (Blutserum) nüchtern sehr niedrig war, daß er nach 100 g Traubenzucker per os kaum anstieg, und daß 1 ccm Suprarenin. hydrochlor. intramuskulär 3 Stunden nach der Traubenzuckergabe nicht imstande war, den Blutzuckerspiegel im Sinne einer Steigerung zu beeinflussen. Keine alimentäre Glykosurie, keine Adrenalinglykosurie. Bei einer 3 Wochen nach der 1. Untersuchung wieder vorgenommenen pharmakodynamischen Prüfung im wesentlichen das gleiche. — Eine Untersuchung des Blutserums auf Abwehrfermente nach der *Abderhalden*schen Methode [Prof. *Hirsch*-Jena*)] ergab hinsichtlich des Abbaues: Hypophyse 6,63%; Niere 10,29%; Schilddrüse 13,97%; Nebenniere 7,74%; Ovarien 9,56%.

2. VIII. 1921. Therapie: 0,1 Thyreoidin Merck, täglich 2 Tabletten.

---

*) Herrn Prof. *Hirsch* danke ich ergebenst für die liebenswürdige Ausführung dieser Untersuchungen.

12. VIII. 1921. Patientin sieht heute auffallend frisch und gut aus. Thyreoidin verträgt sie gut.

16. V. 1922. Bis Dezember 1921 ist es der Patientin sehr gut gegangen (keinerlei Beschwerden). Die Hauterscheinungen sind fast abgeheilt. Sie macht körperlich jetzt einen elenden Eindruck. Thyreoidin hat sie seit unserer letzten Verordnung nicht wieder genommen. —

Die Untersuchung der *Probeexcisionen* vom 15. VI. und 23. VI. 21 ergibt folgendes:

(Fixation: Alkohol 70%, absoluter Alkohol, Sublimateisessig, Formalin. — *van Gieson*, *Pappenheim*, Elastica, Mucicarmin, Thionin, Kresylechtviolett.) In dem *Stück vom Arm*: Der makroskopisch sichtbare Rand war durch eine oberflächliche Incision markiert worden. Auf den Schnitten sieht man, daß die einzig auffallende Veränderung in der kranken Haut, nämlich die weiterhin genauer zu charakterisierende *Schleimablagerung*, in der einen Hälfte des Schnittes außerordentlich viel stärker ausgeprägt ist als in der anderen, makroskopisch normal erscheinenden. *Epithel* in der makroskopisch veränderten Haut stellenweise etwas verdickt, sonst aber auch bei stärkerer Vergrößerung vollständig normal. Papillarkörper zum größten Teil frei von Mucin. Dieses beginnt meistenteils dicht unterhalb des Papillarkörpers und reicht bis an den unteren Rand des Schnittes, der stellenweise die obersten Lagen des Unterhautzellgewebes mit getroffen hat. In dem veränderten Teil ist das ganze cutane Gewebe durchsetzt von einem feinen und dichten Filzwerk von Fasermassen, welche die kollagenen Fasern dicht umspinnen. Vollständig frei von Mucin sind die Arrectores und die Schweißdrüsen und deren Ausführungsgänge. Dagegen sind in den Fettläppchen, welche die Schweißdrüsen umgeben, Mucinmassen vorhanden, die sich in den gröberen Septen sehr reichlich, aber auch in den kleinsten hier und da noch deutlich finden, während die Fettzellen selbst frei sind. Sonst keine pathologischen Veränderungen in dem makroskopisch veränderten Stück, nur im Papillarkörper und dicht unter ihm eine recht unbedeutende perivasculäre Infiltration mit bindegewebigen und lymphocytären Elementen. In der eigentlichen *Cutis* der Gehalt an Spindelzellen nur wenig größer als in der Norm. In der makroskopisch normalen Umgebung im wesentlichen die gleichen Befunde, nur beginnt hier die Mucineinlagerung tiefer und ist im ganzen außerordentlich viel spärlicher. In den auf elastische Fasern gefärbten Präparaten ist die Anordnung der elastischen Fasern vielleicht insofern atypisch, als die Fasern stärker zerstückelt und weniger gut geschwungen erscheinen. In dem *Rückenstück* ist im Papillarkörper und in den oberen Partien der Cutis der Gehalt an Bindegewebszellen auffallend groß. Die Kerne sind stellenweise größer und blasser als normal. Sonst nichts Abnormes. Dagegen an einzelnen Stellen des Präparates (im Verhältnis zu den Präparaten vom Arm sehr spärliche) Einlagerung von Mucinfasernetzen; die Konturen der kollagenen Fasern stellenweise in der Mucinfarbe gefärbt.

Zusammenfassung: 32 jähriges Mädchen erkrankt an einer Lichen-Vidal-artigen Dermatose des rechten Handrückens. Es finden sich am Vorderarm *sehr unscheinbare, weißgelbliche Flecke*; dabei langsame Sprache, Schwellung der Augenlider, Verbreiterung der Nasenflügel, Wulstung der Lippen, Trockenheit der gesamten Haut und Fehlen der Achselhaare. Histologisch in der Cutis auffallender Schleimgehalt. Das Blutbild annähernd normal, jedoch einmal eine geringe relative Vermehrung der Eosinophilen und auch der Lymphocyten. Blutungszeit, Beginn und Ende der

Gerinnung normal. Im Elektrokardiogramm Unregelmäßigkeiten und öfteres Fehlen der Finalschwankung (nach *Einthoven* *T*-Zacke genannt) bei Erhaltensein der Atrium- und Initialzacke (nach *Einthoven* als *P*- und *R*-Zacke bezeichnet). Der Kohlenhydratstoffwechsel herabgesetzt. Thyreoidinbehandlung bessert das Allgemeinbefinden der Patientin erheblich.

Bei der Begründung der Diagnose als *atypische oder rudimentäre Form des Myxödems* kann ich mich deswegen ziemlich kurz fassen, weil meine Ausführungen im wesentlichen das enthalten müssen, was *Dössekker* in seiner Arbeit über dasselbe Thema gesagt hat. Insbesondere hinsichtlich der Literaturangaben verweise ich auf ihn.

Die Diagnose Sklerodermie möchte ich ablehnen, da ja die Herde nur sehr entfernt an Sklerodermie erinnerten, der Habitus, wenn auch nicht typisch, so doch immerhin charakteristische Andeutungen des bei Myxödemkranken beobachteten aufwies und Mucin im Gegensatz zur Sklerodermie zwar nicht konstant, aber doch *häufig* in der Haut myxödemkranker Menschen und Tiere gefunden worden ist (s. bei *Dössekker*). Sehr lehrreich sind in dieser Beziehung Befunde von *Schlagenhaufer* und *Wagner*[13]), die das Mucin in der Haut kretinoider Hunde und thyreoidektomierter Ziegen durch Schilddrüsetherapie geringer werden und schließlich schwinden sahen.

Der oben erwähnte Blutbefund (einmal relative Vermehrung der Eosinophilen und Lymphocyten) könnte im Sinne des Myxödems gedeutet werden. Ich will darauf weniger Wert legen, möchte jedoch mit *Dössekker* durchaus auf die Möglichkeit hinweisen, daß quantitative Differenzen in der Erkrankung der Schilddrüse einerseits und Verschiedenheiten in der Reaktionsweise des Organismus auf diese andererseits zu mehr oder weniger hochgradigen Unterschieden in der Erkrankung führen können, und daß demgemäß auch das Blutbild weder zu allen Zeiten noch in gleichem Grade die für das typische Krankheitsbild geforderten Abweichungen zeigen muß.

Daß überhaupt rudimentäre Myxödemfälle vorkommen, beweist *Dössekker* aus der bis damals vorhandenen Literatur, und heute liegen darüber neue Beobachtungen vor [*P. Holzer*[14]), *J. E. Perl*[15])].

Auch das Elektrokardiogramm scheint mir die Diagnose Myxödem sehr zu unterstützen, denn das *Zondek*sche Phänomen, das für Myxödem charakteristisch ist — Fehlen der *T*-Zacke bei Erhaltensein der *R*- und *P*-Zacke — ist mehrfach nachgeprüft worden und gilt als zuverlässig. Daß bei einem rudimentären Falle auch die elektrokadiographischen Veränderungen weder durchaus typisch noch immer sehr deutlich sind, kann nicht wundern.

Die Untersuchungsergebnisse hinsichtlich des Kohlenhydratstoffwechsels — erhöhte Toleranz für Kohlenhydrate — passen ebenfalls

durchaus zu dem Bilde des Myxödems und stützen die Diagnose erheblich.

Auch auf die psychischen Symptome möchte ich noch hinweisen. Sie sind zwar keineswegs so ausgesprochen wie bei einer regulären Athyreose, ergänzen aber doch das Gesamtbild wertvoll.

Betrachte ich die Wirkung der Schilddrüsentherapie in meinem Fall, so ist ein Urteil schon deswegen nicht leicht, weil die Diagnose ex juvantibus fast niemals absolute Beweiskraft haben wird, sondern stets mit Vorsicht aufzunehmen ist. Bei *Dössekkers* Patienten hatte die Thyradenbehandlung keinen Erfolg, nur die Thyreoideaimplantation wirkte günstig; in meinem Falle schien mir aber auch die Darreichung von Thyreoidin von Erfolg begleitet zu sein; denn wenn auch kein deutlicher Einfluß auf die Hauterscheinungen zu konstatieren war, so hob sich das Allgemeinbefinden der Patientin doch so sehr, daß sie sich eine geraume Zeit wieder so wohl fühlte wie vor dem Auftreten der Erkrankung.

Ich glaube daher nicht fehlzugehen, wenn ich auf Grund der obigen Tatsachen und Überlegungen die Diagnose „*rudimentäres Myxödem*" mit einer an Sicherheit grenzenden Wahrscheinlichkeit für richtig halte.

Besonders ist zu betonen, daß die Hautveränderungen ausgesprochen circumscript waren, so daß der Fall als ein *atypisches planes Myxoedema circumscriptum* der tuberösen Form gegenübergestellt werden kann. Auch in dem Berner Falle waren ja neben den tumorartigen Herden ganz flache vorhanden. Warum überhaupt statt der gewöhnlichen diffusen Form mehr oder weniger ausgesprochene circumscripte myxödematöse Veränderungen zustande kommen, ist nicht zu entscheiden (vgl. auch *Dössekker*). Ob die anscheinend banale Lichen-Vidal-artige Hauterkrankung eine Art von lokaler Disposition bedingt haben kann, mag dahingestellt bleiben. Besonders betonen möchte ich aber noch, daß diese circumscripten Myxödemveränderungen so unbedeutend waren, daß sie nur bei besonderer Aufmerksamkeit oder mehr zufällig entdeckt werden konnten. Man müßte daher auch bei den ausgesprochenen Myxödemfällen ganz besonders auf solche Hautveränderungen achten.

Daß Schleim in der Haut, von dem wir bisher, abgesehen von den Tumoren, dem typischen Myxödem und einem auch von *Dössekker* erwähnten Poikilodermiefalle *Glücks*[16]), auf den ich noch zurückkomme, nicht nur bei den oben erwähnten Erkrankungen, sondern auch sonst vorkommt, beweist der folgende von *Jadassohn* als Sklerodermie diagnostizierte Fall, den ich[17]) in der Schles. Dermatol. Gesellschaft (Sitzung vom 28. 1. 1922) vorgestellt habe:

24 jährige Patientin; im 16. Lebensjahre pfenniggroße, bläulich-rötliche, scharf abgegrenzte Flecke an den Nasenflügeln. Salben- und Caseosaninjektions-

behandlung erfolglos. Ausbreitung der Flecke über Wangen und Gesicht, zuletzt auch Auftreten an den Armen. Zur Zeit der Aufnahme im Gesicht in Schmetterlingsform über Wangen, Nasenflügel, Stirn und Ohren sich erstreckend, eine bläulich-rötliche Verfärbung der Haut, die ödematös und leicht glänzend, stark infiltriert und schwer faltbar war. Die Haut des Halses, der Brust und des Nackens, etwa dem Blusenausschnitt entsprechend, ebenfalls bläulich-rötlich gefärbt, glänzte leicht, war derb und zum Teil knotig infiltriert. Der Rumpf frei, bis auf etwa 10 cm lange, gerötete und infiltrierte Streifen auf beiden Glutäen. (Hier angeblich Caseosaninjektionen.) Die Haut der Streckseiten der Oberarme rötlich gefleckt. Die Flecke und die dazwischenliegende, anscheinend normale Haut infiltriert und schwer faltbar. Die Haut der Unterarme normal gefärbt, aber gespannt. An der Innenseite des l. Oberarmes kuglige und strangförmige harte Einlagerungen bis zur Ellenbeuge. Im oberen Drittel des r. Oberarmes eine etwa 4 cm lange und 2 cm breite, bräunlichrote Hautpartie mit plattenartigen, harten Einlagerungen. An der medianen Oberarmseite, dicht über dem Ellenbogengelenk ebenfalls eine bräunlichrote Hautpartie mit einem darunterliegenden harten Tumor. In der r. Kniekehle ein etwa pflaumengroßer harter Tumor. An der Haut über den Grundphalangen der Finger, mit Ausnahme der Daumen, rötlich-bläuliche, rundlich ovale, leicht geschwollene, etwa pfenniggroße Herde, die von der umgebenden Haut scharf abgesetzt waren.

2 Probeexcisionen:

1. Im oberen Drittel des r. Oberarmes, in teils gesunder, teils geröteter, teils infiltrierter Haut.

2. An einer Stelle, etwa 3 Querfinger breit über dem Ellenbogengelenk, die von normaler Haut bedeckt war und harte Einlagerungen aufwies.

(Fixation: Alkohol. absol. u. 70%. — Methoden: van Gieson, Pappenheim, Mucicarmin*), Thionin, Kresylechtviolett, Kossa.)

Das *Epithel* in beiden Präparaten stellenweise ein wenig verdickt und etwas blasser gefärbt, sonst aber durchaus normal. *Papillarkörper* und Cutis in beiden Präparaten durchsetzt von einem feinen und dichten Netzwerk von Fasermassen, welche die kollagenen Fasern dicht umschließen (bei Thioninfärbung besonders deutlich). In den Arrectores in einzelnen Venenintimae und in den Fettläppchen um die Schweißdrüsen im Präparat 1 geringgradiger Mucingehalt. Schweißdrüsen und Schweißdrüsenausführungsgänge frei von Mucin. Die eben beschriebenen Veränderungen finden sich sowohl in der makroskopisch krank aussehenden (Präparat 1) als auch in der gesund erscheinenden Haut des 2. Präparates, jedoch sind hier die Arrectores gänzlich und die subcutanen Fettläppchen fast ganz frei von Mucin. Im Präparat 1 finden sich bei der Kossafärbung an der Grenze zwischen Cutis und Subcutis und in dieser reichliche, große, schwarzbraune, scharf gegen die Umgebung abgesetzte, unregelmäßig gestaltete Klumpen, die nur Kalk sein können. Das Präparat 2 enthält nur ganz geringe Mengen von Kalk, was wohl daran liegt, daß der Schnitt die unter der normal aussehenden Haut liegenden harten Einlagerungen nicht mit getroffen hat. Sonst sind in beiden Präparaten außer einer sehr unbedeutenden, aus bindegewebigen und lymphocytären Elementen bestehenden perivasculären Infiltration pathologische Veränderungen nicht zu finden.

---

*) Auf Grund des Mucicarminpräparates war leider ein genauer Befund nicht zu erheben, da das mir zur Verfügung stehende, von der Firma Grübler bezogene Mucicarmin schlecht war und ich trotz aller Bemühungen besseres nicht erhalten konnte. Ich kann mich also hinsichtlich der Schleimdiagnose nur auf Thionin- und Kresylechtviolettpräparate stützen.

Eine genaue innere auch röntgenologische Untersuchung (Mediz. Poliklinik) ergab keine krankhaften Veränderungen, insbesondere das öfters untersuchte Blut immer normal, ebenso wie das Elektrokardiogramm. Der Blutzuckerwert (Blutserum) nüchtern niedrig; ein Ansprechen auf 100 g Traubenzucker per os vorhanden; jedoch beeinflußte ihn 1 ccm Suprarenin. hydrochlor. i. m. in der bereits oben angegebenen Versuchsanordnung so gut wie gar nicht, d. h. die Blutzuckerkurve lag im allgemeinen flach. (Genauere Daten sollen auch hier einer besonderen Veröffentlichung vorbehalten bleiben.) Gynäkologisch: Retroversio uteri 2. Grades und leichte Vergrößerung des rechten Ovariums. Allgemeinbefinden immer gut.

Ganz abgesehen davon, daß dieser Fall schon rein klinisch am ehesten als Sklerodermie imponierte, so ergaben auch die sonstigen Untersuchungsbefunde nichts, was für die Diagnose Myxödem zu verwerten gewesen wäre. Der Befund von Schleim bei der Poikilodermie (s. oben u. unten) und bei dieser Sklerodermie genügt natürlich nicht, um etwa die Diagnose Myxödem zu stellen; er beweist nur, daß auch bei diesen Krankheitsformen Mucin in der Cutis vorkommen kann.

Dieser zweite Fall gibt mir Veranlassung, auf einen Fall zurückzukommen, der schon Gegenstand zweier Arbeiten gewesen ist. Es ist das die bereits erwähnte, im Jahre 1913 aus der hiesigen Dermatologischen Klinik von *A. Glück*[16]) publizierte „*Dermatitis atrophicans reticularis* (*Poikilodermia vascularis Jacobi*) *mit mucinöser Degeneration der kollagenen Fasern*". Dieser Fall wurde im Jahre 1920, als die Erkrankung fortgeschritten war und teilweise andere Formen angenommen hatte, von *J. Lemanzcyk*[18]) in einer Dissertation „*Über Kalkgicht* (*Calcinosis interstitialis universalis*)" aus der hiesigen Mediz. Klinik publiziert.

Aus der in diesem Archiv erschienenen Arbeit von *Glück* sei nur hervorgehoben: Damals 23jähriger Mann. Als Kind Rachitis. Vom 13. Jahre ab allmähliches Nachlassen der Körperkräfte und auffälliger Muskelschwund an den oberen Extremitäten, der bis zum 20. Jahre anhielt und dann zum Stillstand kam. In derselben Zeit Auftreten von roten Flecken am ganzen Körper und Entstehung von Geschwülsten an Unterschenkel und Fuß. Contracturen der Hand und Ellenbogengelenke. Epileptiforme Anfälle. Durchbrechen eines Tumors am Fuß durch die Haut. Diagnose: Calcinosis. — *Hautbefund* (*Glück* 1913): Im Gesicht fleckige, bläulich-rötliche Verfärbung, zahlreiche punktförmige erweiterte Hautgefäße. Liderhaut ödematös, schlaff, gerötet. Im Nacken streifenförmige Rötung, vitiligoartiger Fleck. An Unterarmen und Händen Haut graubraun gefärbt, rauh, straff und kleienförmig schuppend. Am rechten Bein knotige, knollige, harte, elastische oder auch knorpel- oder knochenharte Verdickungen, zum Teil mit dem Periost und Knochen zusammenhängend, zum Teil als kleine bewegliche, harte Knötchen fühlbar. Histologisch: *mucinöse Degeneration der Cutis,* in der Gesichtshaut weniger ausgesprochen als an den übrigen Stellen. Während sich die Hautveränderungen allmählich zurückbildeten, trat eine Zunahme der Tumoren auf,

so daß der von *Lemanczyk* 1920 erhobene Befund sich folgendermaßen gestaltete*):

An beiden Ohrmuscheln am oberen Rande leichte Verbiegungen. An der Vorderseite des rechten Ohres gerade am Ansatz des Ohrläppchens am Ohrknorpel ein harter, weißlicher Knoten von Erbsengröße, mit der Haut verwachsen und samt dieser auf der Unterlage etwas verschieblich. Muskulatur der Schulter und Brust schwach entwickelt. Oberarm-, Unterarm- und Handmuskulatur hochgradig atrophisch. Beide Handgelenke etwas verbreitert und volar leicht verdickt. Über dem linken Handgelenk eine kleine warzenartige Erhebung der Haut. Am rechten Unterschenkel oberhalb des Fußgelenks eine halbkugelige Auftreibung von Kleinapfelgröße; dicht über dem Gelenk noch eine zweite kleinere Geschwulst. Auch längs des ganzen inneren Fußrandes auf dem Fußrücken über dem Sprungbein eine gewisse Auftreibung, ebenso auch die Gegend des Taluskopfes besonders bei Palpation etwas verdickt. Die Anschwellungen im Bereiche des Unterschenkels teilweise knochenhart, teilweise weich, fluktuierend. Sie scheinen mit den Knochen des Unterschenkels in Zusammenhang zu stehen und lassen sich weder von ihnen abheben noch gegen sie verschieben. Die äußere Haut dieser Gegend nicht krankhaft verändert, abhebbar, faltbar, nicht verdünnt. Die Auftreibungen im Bereiche des Fußes steinhart, wenig verschieblich. Die Haut ist auch hier unverändert. In den Röntgenaufnahmen Ellenbogen- und Handgelenke normal, nur die Knochenstruktur etwas zart. Am Köpfchen des 2. linken Mittelhandknochens ein erbsengroßer Schatten; ebenso gibt der erbsengroße Knoten am rechten Ohr einen viel stärkeren Schatten als der Ohrknorpel: dunkel, scharf begrenzt, also unzweifelhaft *Kalkablagerung*. Bei der Röntgenaufnahme der Verdickungen am rechten Unterschenkel überall Schatten, teilweise noch tiefer als die der Knochen. Die Stärke der Schattierung unregelmäßig und gesprenkelt. Dicht verschattete Stellen in den bizarrsten Formen wechseln mit weniger verschatteten. Die Dichtigkeit des Schattens spricht gegen Uratablagerung, die Strukturlosigkeit gegen Knochenneubildung.

Die Hautveränderungen seit 1913 wesentlich zurückgegangen. Diffuse blaurote Verfärbung im Bereiche des Randes beider Ohrmuscheln und der Lider, stellenweise mit Gefäßektasien. Auf der unteren Nasenhälfte erweiterte Talgdrüsenmündungen, leicht livide Verfärbung und leichte Schuppung. Blaurote Verfärbung außerdem am Pomum Adami, über den Knochenvorsprüngen des Ellenbogens und strichweise angedeutet noch auf der Streckseite beider Unterarme und besonders auf der Dorsalseite der Grundgelenke der Finger sowie in der Kniegegend.

Eine *Nachuntersuchung*, die ich am 1. 12. 1922 vorgenommen habe, ergab eine weitere Rückbildung der Hautveränderungen. Die Verfärbung der Ohrmuscheln nur noch schwach angedeutet. Die Lider kaum noch verändert. Die erweiterten Talgdrüsenmündungen auf der unteren Nasenhälfte noch deutlich. Der Befund hinsichtlich der Kalkablagerungen ist derselbe wie der von *Lemanczyk* beschriebene. Auch auf neuen Röntgenbildern keine Veränderungen gegen früher. Das ist insofern interessant, als die bisher in der Literatur beschriebenen Fälle von Calcinosis interstitialis univ., die sich 1. in leichtere Erkrankungen mit relativ geringer Beeinträchtigung des Allgemeinbefindens,

*) Ich gebe diesen Befund, da er nur in einer Dissertation beschrieben ist, etwas ausführlicher wieder.

2. in mittelschwere Fälle mit leichter Abmagerung und Muskelatrophie und 3. in schwere letale Fälle gruppieren, alle progressiv waren bis auf den Fall von *Krause* und *Trappe*[19]), bei dem nach Spontanentleerung von Kalk erhebliche Besserung eintrat.

Es handelt sich also bei diesem Fall um eine *Kombination* von „Poikilodermia vascularis Jacobi mit mucinöser Degeneration der kollagenen Fasern" und „Calcinosis interstitialis universalis"; man könnte wegen der allmählichen Rückbildung der Hauterscheinungen und der Zunahme der Kalktumoren auch den Eindruck gewinnen, daß hier das eine Krankheitsbild in das andere übergegangen ist.

Der Fall, den wir ja jetzt vollständiger übersehen, als *Glück* es konnte, bietet nach zwei Richtungen ein wesentliches Interesse: einmal ist besonders wichtig der fast vollständige Rückgang der poikilodermatischen Hautveränderungen. Was wir über den *Verlauf der Poikilodermien* wissen, ist sehr wenig. Ich habe *nur* folgende Angaben gefunden:

Der von *Jacobi*[20]) 1906 vorgestellte Fall, der zur Abgrenzung des Krankheitsbildes der *Poikilodermia atroph. vascularis* führte, ist etwa $1^3/_4$ Jahre lang beobachtet worden. Die Haut erschien gegen Ende der Beobachtungszeit im allgemeinen etwas blasser. *Jacobi* führt dies jedoch darauf zurück, daß der Pat. nicht mehr arbeitsfähig war und sich wenig im Freien aufhielt. — *Petges* und *Cléjat*[21]) konnten ihren Fall von Sclérose atrophique de la peau et myosite généralisée nur von Januar bis November 1905 beobachten, da er zu dieser Zeit an Tbc. pulmonum. unter völligem Marasmus ad exitum kam. Die poikilodermatischen Erscheinungen hatten eher zu- als abgenommen. — Bei *Zinsser*[22]) und *Schramek*[23]) nichts über Weiterbeobachtung. — *Müller*[24]) hat bei einem Fall von Atrophodermia erythematodes reticularis nach etwa $1^1/_2$ Jahren nur ganz unwesentliche Veränderungen konstatiert. — Bei *Brucks*[25]) Fall war der Prozeß von Jugend auf völlig stabil. — Auch aus den Berichten über die Fälle von *Terebinski*[26]), *Bettmann*[27]), *Janovsky*[28]), *Flehme*[29]), *Oppenheim*[30]), *Lane* und *Oliver S. Ormsby*[31]) geht nichts von Rückbildung hervor.

In dieser Beziehung steht also der Breslauer Poikilodermiefall noch ganz isoliert da. Ein von *Jadassohn* in Bern beobachteter und als Poikilodermie aufgefaßter Fall (im Beginn der Erkrankung etwa 10jähriges Mädchen) war während der einige Jahre hindurch fortgesetzten Beobachtung langsam progressiv.

Der zweite Punkt, der bei dem *Glück-Lemanczyk*schen Fall wichtig ist, liegt in den *Beziehungen zwischen Schleim, Kalk, Poikilodermie und Sklerodermie.* Daß Schleim und Kalk zusammen in der Haut vorkommen bzw. aufeinander folgen, ist von *Glück* zuerst, und das zweite Mal von mir beobachtet worden. Bei der relativen Seltenheit beider Vorkommnisse kann das nicht wohl ein Zufall sein. Daß zwischen der Poikilodermie und Sklerodermie gewisse Zusammenhänge vorhanden sein können, geht schon aus der bisherigen kurzen Geschichte der ersteren hervor. Während man auf dem Berner Dermatol. Kongreß

hauptsächlich über die Frage der Zugehörigkeit der Poikilodermie zum Lup. erythem. dissemin. diskutierte — *Jadassohn*[32]) hat allerdings damals schon unter Hinweis auf die mit minimalen Verdickungen der Haut einhergehende kartenblattähnliche Form der Sklerodermie *Jacobis* Fall als zur Sklerodermie gehörig aufgefaßt wissen wollen —, stand in Wien mehr die Abgrenzbarkeit von der Sklerodermie im Vordergrunde der Besprechung. *Jadassohn*[33]) hat damals ausgeführt: „Es bleibt mit Rücksicht auf die Zugehörigkeit zur Sklerodermie auffallend, daß sowohl *Dubreuilh* (Fall *Petges* et *Cléjat*) Sclérose atrophique diagnostizierte, als auch *Jacobis* Fall auf der Inneren Klinik als Sklerodermie (?) bezeichnet worden war. Ich möchte mich aber gar nicht gegen die Sonderstellung dieser Fälle wenden. Das Prinzip, solche nicht ohne weiteres rubrizierbare Erkrankungen mit einem neuen Namen abseits zu stellen, ist gewiß richtig. Die Aufmerksamkeit wird dann besonders auf sie gelenkt. Zeigen sich weiterhin ‚Übergänge' zu schon gut definierten Krankheitsbildern, so kann man sie diesen wieder einreihen. Bei der Sklerodermie mit ihrer sowieso sehr bunten Symptomatologie und ihrer unbekannten, vielleicht komplexen Ätiologie würde das sehr wohl für die Poikilodermie möglich sein."

Beziehungen zwischen der Poikilodermie und der Sklerodermie liegen also einmal klinisch nicht fern. Sie wurden andererseits nahegelegt durch den Befund von Mucin und Kalk in je einem Falle beider Krankheiten. Vom Kalk bei sklerodermatischen Veränderungen aber wissen wir tatsächlich schon wesentlich mehr. Bei der Durchsicht der Literatur über die Verkalkungen in der Haut (Calcinosis, Kalkgicht) ergibt sich eine relativ große Zahl von Fällen, bei denen die Haut als mehr oder weniger sklerodermieähnlich bezeichnet wird. Ich habe in dieser Beziehung in der mir zur Verfügung stehenden Literatur folgendes gefunden:

1. *Thibierge* und *Weissenbach*[34]) (1910): 48jährige Frau mit subcutanen Kalkablagerungen an den Extremitäten; *sklerodermatische* Hautveränderungen mit Teleangiektasien.

2. Dieselben[35]) (1910): 50jähriger Mann mit Kalkablagerungen an den Armen und in der Gesäßgegend; *Sklerodaktylie.*

3. *H. Weber*[36]) (1878): 40jährige Frau mit Kalkknötchen auf dem Handrücken; *Sklerodaktylie.*

4. *Dunin*[37]) (1905): 57jährige Frau mit *bretharter* Schwellung der Fingerhaut, Durchbrechen von Kalkkonkrementen.

5. *Dietschy*[38]) (1907): 12jähriges Mädchen mit durchbrechenden Kalkknoten in der Trochanterengegend beiderseits; *sklerodermatische* Veränderungen im Gesicht und an den Händen.

6. *Krause* und *Trappe*[39]) (1907): 16jähriges Mädchen mit multiplen Kalkknoten und mancherorts an *Sklerodermie* erinnernden Bildern.

7. *Tilp*[40]) (1910): 17jähriges Mädchen mit Kalkknoten, besonders an den Armen und Oberschenkeln, leichte *sklerodermatische* Hautveränderungen.

8. *v. Gaza* und *Marchand*[41]) (1910): *Versé* (1912): 17jähriger junger Mann mit linsengroßen Kalkknötchen teils in der Haut, teils unter der Haut; die Haut bietet ein an *Sklerodermie* erinnerndes Bild.

9. *Oehme*[42]) (1912): 28jährige Frau mit starken Kalkablagerungen in Oberschenkeln und Ellenbeugen; diffuse *Sklerose* der Haut mit Gefäßektasien.

10. *Mosbacher*[43]) (1918): 30jähriger Mann mit Kalkablagerungen in der Subcutis; *sklerodermieähnliche* Hautveränderungen an den Fingern.

11. *Pontoppidan*[44]) (1920): 65jährige Frau mit cutanen und subcutanen Kalktumoren. Schwellung des Gesichts zuerst als Myxödem, dann als *Sklerodermie* angesehen.

Diesen Fällen möchte ich noch einen bisher nicht veröffentlichten anschließen, der der Privatpraxis Prof. *Jadassohns* entstammt:

Frau K., 64 Jahre alt. Pat. früher immer gesund, hat 5 Kinder, nie Aborte; 1 Tochter mit $1^1/_4$ Jahren an Zahnkrämpfen gestorben, 4 Kinder lebend, gesund; ebenso 5 Geschwister der Pat., 3 Brüder als Kinder gestorben. Ein 70 Jahre alter Bruder soll an Gicht leiden. — Pat. hat immer eine große Abneigung gegen Fett gehabt, so daß sie nur sehr wenig rohes Fett (Käse, Butter) gegessen habe. Gekochtes Fett habe sie stets gut vertragen, ebenso Milch. Eine ihrer Schwestern und ein Neffe (Sohn des Bruders) hätten dieselbe Eigentümlichkeit.

Pat. in Schlesien geboren, hat dann im Westen und zuletzt in Oberschlesien gelebt. Vor 10 Jahren habe sie anfallsweise immer alle 3—4 Tage etwa 4—6 mal im Jahre Schmerzen an der Zunge bekommen, die durch Spülungen gebessert werden konnten. Zu heiße, zu süße und zu scharfe Speisen wären ihr immer unangenehm gewesen. Eine Knochenkrankheit hat sie nie gehabt. Die Erkrankung an den Fingern, wegen welcher die Pat. zur Beratung kommt, besteht seit etwa 5 Jahren. Zuerst Schmerzen, dann eine Verdickung der Hornschicht an den einzelnen Fingerkuppen, Absterben, Einschlafen und Schmerzen an einzelnen Fingern sowie besondere Empfindlichkeit gegen Kälte; manchmal auch Schwellungen in der Umgebung der Nägel (aber nie Eiterung) beständen wohl schon seit 15 Jahren. Seit etwa 20 Jahren ab und zu Schmerzen in der linken Gesichtsseite, die dabei stark anschwelle. Innerhalb einer Stunde aber verginge diese Schwellung. Solche Anfälle früher häufiger, in der letzten Zeit wesentlich seltener. Vor etwa 5 Jahren einmal eine verdickte Stelle am Finger aufgegangen und ein „Korn" dabei herausgesprungen. Seitdem ebenso auch noch an einzelnen anderen Fingern. Manchmal konnte die Pat. eine trockene Masse von der Fingerkuppe entfernen wie bei einem Hühnerauge. Einmal am rechten Zeigefinger eine Schwellung, aus der sich etwas Flüssigkeit entleert habe. Auch jetzt noch stürben alle Finger besonders in der Kälte leicht ab, würden schmerzhaft und blieben etwa 10 Minuten ganz weiß. Überhaupt sei sie sehr empfindlich gegen Kälte. Im Gesicht hätte ein Arzt vor 5 Jahren rote Flecke bemerkt, die seither reichlicher geworden seien.

Allgemeine Untersuchung o. B. Gewicht $60^1/_2$ kg. Blutbefund normal. Verdauungsorgane in Ordnung. Früher öfter Obstipation.

Im Gesicht, und zwar über seine ganze Fläche symmetrisch zerstreut, auch auf dem Lippenrot *teleangiektatische Fleckchen* und *Streifchen*, einzelne solche auch an den Fingern. Die Nase *etwas zugespitzt* und *glänzend*. Am Hals und den oberen Partien der Brust leichte diffuse, etwas schuppige *Pigmentierung*. Atrophie ist hier nirgends deutlich. Die Zunge etwas dünn, aber nicht besonders auffallend, jetzt nicht schmerzhaft. An den Handrücken Haut deutlich gespannt, etwas verdünnt, nicht verfärbt. Am rechten 4. Finger Kuppe geschwollen, auf Druck mäßig empfindlich. In der Mitte eine kleine offene Stelle, scharf begrenzt mit stecknadelkopfgroßem Granulationspfropf. Auf Druck entleert sich etwas serös blutiges Exsudat,

in welchem kleine, *sich kreidig anfühlende Körnchen* vorhanden sind. Diese lösen sich bei Salzsäurezusatz unter Bildung von Kohlensäurebläschen auf. An einigen anderen Fingerkuppen kleine Grübchen, von denen die Pat. angibt, daß sich hier früher zum Teil nur „Hornkügelchen" entleert hätten, zum Teil seien sie auch offen gewesen. Die Finger im ganzen diffus leicht geschwollen, etwas blaß, namentlich bei dem Versuch, sie zu beugen. In den Interphalangealgelenken Beugungsfähigkeit ziemlich stark behindert, besonders können die Daumen nicht eingeschlagen werden. Überall Furchen deutlich verstrichen. An den Nägeln der Finger vielfach Quer- und Längsfurchen. An der rechten Halsseite am Sternocleidomastoideus zwei dicht aufeinander liegende, derbe, schmerzlose, schon seit langer Zeit bestehende Drüsen. Füße normal.

Nach etwa 14 Tagen war unter Behandlung mit heißen Handbädern und feuchten Verbänden mit 1 proz. Resorcinlösung die offene Stelle mit einem kleinen Grübchen geschlossen. Sehr bald aber traten wieder Schwellungen und Rötungen sowie bohrende Schmerzen ein, die bald zurückgingen. Im Sommer 1922 war am rechten Mittelfinger wieder eine Öffnung entstanden, aus der sich kalkhaltiges Exsudat entleerte. Diesmal ging unter Behandlung mit feuchten Verbänden mit Salzsäure und innerer Darreichung von Salzsäure die Affektion viel langsamer zurück, und es war erst im Oktober ein solider Verschluß zu konstatieren. Behandlung mit Thyreoidin vertrug die Pat. schlecht. Es hatten sich in der Zwischenzeit noch eine etwas deutlichere Einziehung der Lippen mit stärker hervortretenden Teleangiektasien sowie an den Palmae einzelne blaßrote Flecken und kleinste Teleangiektasien entwickelt, ähnlich wie im Gesicht. Röntgenologisch ergaben sich an den Knochen der rechten und linken Hand keine Veränderungen; jedoch fanden sich etwas unterhalb beider Daumenkuppen und an der Kuppe des linken Ringfingers etwa stecknadelkopfgroße, scharf abgesetzte Schatten mitten im Gewebe ganz isoliert vom Knochen, wie sie für Calcinosis charakteristisch sind (Prof. *Weil*, Orthopädische Abteilung der Chirurgischen Klinik).

Der Fall gehört also unzweifelhaft zur Calcinose, und zwar entspricht er am meisten der speziell von *Morel-Lavallée*[45]) und *Wildbolz*[46]) beschriebenen Form (Kalkentleerung aus den Fingerkuppen). Zu den Sklerodermiesymptomen gehören außer der Zuspitzung der Nase, der Verdünnung der Lippen, der Hautspannung an den Händen auch die Pigmentierungen und die Teleangiektasien.

Es ist also unzweifelhaft, daß bei als sklerodermatisch erscheinenden Hautveränderungen Verkalkungen, und daß bei den Hautverkalkungen, die als Kalkgicht oder Calcinosis bezeichnet werden, als sklerodermatisch imponierende Veränderungen vorkommen. Während das schon bekannt und nur, wie mir scheint, nicht genügend beachtet ist, stellt die *Kombination von Schleim und Kalk bei der Sklerodermie* — in Analogie mit der ihr in einem gewissen Sinne nahestehenden Poikilodermie — *ein Novum dar.*

In diesem Zusammenhange scheint es mir berechtigt, noch auf einen weiteren Befund in der Literatur hinzuweisen, der allerdings nicht eigentlich hierher gehört. Es ist bekannt, daß vom klinischen Standpunkte aus auch Beziehungen bestehen zwischen der *Sklerodermie* und der *Acrodermatitis atrophicans*, und zwar so, daß Kombinations- und Übergangsfälle vorkommen, welche weder der einen noch der anderen Form mit Sicherheit oder ausschließlich zugezählt werden können. Dazu kommt, was für meine Betrachtungen besonders wichtig ist, daß auch bei

der Acrodermatitis Kalkeinlagerungen in der Haut gefunden worden sind [*M. Jessner*[47])]. Nun hat *G. Kenedy*[48]) 1921 über eine herdförmige Amyloidentartung bei einem Falle von Dermatitis atroph. diff. berichtet. Besonders auffallend waren an der Innenseite des rechten Oberschenkels, um die beiden Sprunggelenke und an der Außenseite des linken Unterschenkels lokalisierte circumscripte *gelatinöse* Hautveränderungen. Die klinische Beschreibung erinnerte zweifellos an die schleimhaltigen Tumoren, die sich in dem Berner Fall von tuberösem Myxödem fanden, zumal sich bei der Probeexcision auf Einstich kein flüssiger Inhalt entleerte, sondern sich eine „klebrige, sulzartige Substanz auspressen ließ". Es schien mir daher mit Rücksicht auf die Ähnlichkeit mancher histochemischer Schleimreaktionen mit denen auf Amyloid besonders interessant, einige Schnitte des *Kenedy*schen Falles, die mir der Autor in liebenswürdigster Weise zur Verfügung stellte, mit denen von meinem ersten Fall sowie mit solchen von dem Berner Fall zu vergleichen.

Strukturell war der Unterschied sehr in die Augen fallend. Bei *Kenedy* handelte es sich um eine mehr kompakte, schollige Veränderung, während in dem Myxödemfalle, ebenso wie in meinem schleimhaltigen Sklerodermiefall schon rein morphologisch an der Schleimnatur der als fädig und netzartig imponierenden Massen nicht zu zweifeln war. Die Thionin- und Kresylechtviolettreaktion fiel an *Kenedys* Schnitten so aus, daß ein Nachweis von Schleim mit Sicherheit nicht zu erbringen war. Ebenso verhielt es sich mit der Mucicarminreaktion (vgl. oben).

Die differentialdiagnostisch wichtigste Jodreaktion auf Amyloid ist auf den Schnitten *Kenedys* ihm selbst nicht typisch und an den übersandten ungefärbten Schnitten mir gar nicht gelungen. (Das kann natürlich an der Paraffineinbettung liegen.) So wenig ich also in der Lage bin, die Diagnose des Amyloids in dem Falle *Kenedys* zu leugnen, so wenig scheint mir durch diese Diagnose die sulzartige, gelatinöse Masse erklärt. Es ist zu erwägen, ob nicht an anderen Stellen des *Kenedy*schen Falles doch der diesem mikroskopischen Verhalten am ehesten entsprechende Schleim auffindbar gewesen wäre.

In jedem Falle bleibt es der Beachtung wert, daß in einem Falle von einer der Sklerodermie (sowie der Poikilodermie) gleichsam benachbarten Affektion — der Acrodermatitis atroph. — an das tuberöse Myxödem erinnernde Veränderungen gefunden worden sind. —

Meine Arbeit hatte nicht bloß den Zweck, eigenes Material kasuistisch zusammenzustellen, sondern auch auf Grund dieses Materials und einiger in der Literatur niedergelegten Befunde Zusammenhänge näher zu begründen, auf welche *Jadassohn**) gelegentlich der Vorstellung meines zweiten Falles in der Schles. Dermat. Gesellsch. aufmerksam gemacht hat, wenn diese auch noch ganz unbestimmter Natur sind. Ich stelle sie hier noch einmal zusammen:

1. Bei einem Fall von atypischem Myxödem fanden sich circumscripte, wenig auffallende weißlich-gelbliche Verfärbungen, welche histologisch durch ihren Schleimgehalt an den Fall von Myxoedema tuberosum aus der Berner Klinik erinnerten (*Myxoedema circumscriptum planum*).

2. Bei einem klinisch als Sklerodermie diagnostizierten Fall waren in der Haut Schleim und Kalk festzustellen.

---

*) Sitzung vom 28. I. 1922 in Breslau.

3. Der Fall von Poikilodermie und Calcinosis (*Glück* und *Lemanczyk*) enthielt Schleim und Kalk in der Haut. Die Beziehungen zwischen Sklerodermie und Poikilodermie sind von *Jadassohn* besonders betont worden.

4. Bei den Kalkablagerungen in der Haut und Unterhaut (Calcinosis, Kalkgicht) finden sich auffallend oft sklerodermatische Hautveränderungen. — Dazu wird ein neues Beispiel beigebracht.

5. Auch bei der Acrodermatitis atroph., deren Beziehungen zur Sklerodermie anerkannt sind, findet sich gelegentlich Kalk (*Jessner*), vielleicht auch Schleim (*Kenedys* Fall).

6. Beim Myxödem ist die Beziehung zur Thyreoidea sicher, bei der Sklerodermie viel behauptet worden. Bei der Acrodermatitis denken die modernen Autoren ebenfalls am meisten an endokrine Beziehungen. Die Bedeutung der Thyreoidea für den Schleim in der Haut ist erwiesen; für den Kalkstoffwechsel hat man ihr neben den Epithelkörperchen und Keimdrüsen regulierende Bedeutung beigemessen.

All das weist darauf hin, daß die Beziehungen zwischen den erwähnten Krankheiten untereinander und zu den endokrinen Drüsen, speziell Schleim- und Kalkbildung, bei allen einschlägigen Fällen ein besonders eingehendes Studium verlangen, von dem eine Aufklärung dieser Beziehungen zu erhoffen ist.

Literatur.

[1]) *Jadassohn, J.*, Med.-pharmazeut. Bez.-Ver. Bern, 12. XII. 1912 u. Korresp.-Blatt f. Schweiz. Ärzte 1913, S. 241. — [2]) *Dössekker, W.*, Arch. f. Dermatol. u. Syphilis **123**, 76. 1916. — [3]) [4]) [5]) Vgl. bei [2]). — [6]) *Bogrow*, Venerol.-Dermatol. Ges. Moskau, Sitzg. 15. V. 1921. Dermatol. Zeitschr. **35**, 102—103. 1921. — [7]) *Trýb* (erscheint erst im Arch. f. Dermatol. u. Syphilis). — [8]) *Define, G.*, Giorn. intern. scien. med. 1911, Nr. 19 u. Dermatol. Wochenschr. **55**, 1741. — [9]) *Rasch, C.*, und *F. Gregersen*, Arch. f. Dermatol. u. Syphilis **64**, 337. 1903. — [10]) *Burchardi, K.*, Schles. Dermatol. Ges. 29. VI. 1921. — [11]) *Sänger, A.*, Dermatol. Wochenschr. Nr. 13, **66**. 1913. — [12]) *Zondek*, Kongr. f. inn. Med. 1920 u. Berlin. klin. Wochenschr. 1920, S. 550 u. Dtsch. med. Wochenschr. 1920, Nr. 45. — [13]) *Schlagenhaufer* und *Wagner v. Jauregg*, Beiträge zur Ätiologie und Pathologie des endemischen Kretinismus. Leipzig u. Wien 1910. — [14]) *Holzer, P.*, Med. Klinik 1922, Nr. 41, S. 1314. — [15]) *Perl, J. E.*, Zeitschr. f. d. ges. Neurol. u. Psychiatrie **71**, 268. 1921. — [16]) *Glück, A.*, Arch. f. Dermatol. u. Syphilis **118**, 113. 1913. — [17]) *Hoffmann, H.*, Zentralbl. f. Haut- u. Geschlechtskrankh. — [18]) *Lemanczyk*, Diss. Breslau 1920. — [19]) *Krause* und *Trappe*, Fortschr. a. d. Geb. d. Röntgenstr. **11**. 1907—1908. — [20]) *Jacobi*, Ikonograph. Dermatol. 1906. — [21]) *Petjes* et *Cléjat*, Ann. de dermatol. et de syphiligr. **7**, 550. 1906. — [22]) *Zinsser*, Ikonogr. Dermatol. 1910. — [23]) *Schramek*, Arch. f. Dermatol. u. Syphilis 1913, H. 5. — [24]) *Müller, R.*, Arch. f. Dermatol. u. Syphilis **109**. 1911. — [25]) *Bruck*, Dermatol. Wochenschr. **68**, Nr. 24, S. 369. 1919. — [26]) *Terebinski*, Russki Wratsch 1916; ref. Dermatol. Wochenschr. 1919, Nr. 11, S. 172. — [27]) *Bettmann*, Arch. f. Dermatol. u. Syphilis **129**, 101. 1921. — [28]) *Janovsky*, Arch. f. Dermatol. u. Syphilis **130**, 388. 1921. — [29]) *Flehme*, Arch. f. Dermatol. u. Syphilis **135**, 156. 1921. — [30]) *Oppenheim, M.*, Wien. Dermatol. Ges. 9. VI. 1921. — [31]) *Lane*,

John E., und *Oliver S. Ormsby*, Arch. of dermatol. a. syphil. **4**, Nr. 5, S. 563. 1921. — [32]) *Jadassohn*, Verhandl. d. Dtsch. Dermatol. Ges. 9. Kongr. Bern, 12. bis 14. IX. 1906. — [33]) *Jadassohn*, Verhandl. d. Dtsch. Dermatol. Ges. 11. Kongr. Wien 1913. — [34]) *Thibierge* et *Weissenbach*, Ann. de dermatol. et syphil. 1911. — [35]) *Thibierge* et *Weissenbach*, Ann. de dermatol. et syphil. 1911. — [36]) *Weber, H.*, Korresp.-Blatt f. Schweiz. Ärzte 1878, S. 63. — [37]) *Dunin*, Mitt. a. d. Grenzgeb. d. Med. u. Chirurg. **14**. 1905. — [38]) *Dietschy*, Zeitschr. f. klin. Med. **64**, 377. — [39]) *Krause* und *Trappe*, Fortschr. a. d. Geb. d. Röntgenstr. **11**. 1907—1908. — [40]) *Tilp*, Verhandl. d. Dtsch. pathol. Ges. Erlangen **14**. 1910. — [41]) *v. Gaza* und *Marchand*, Münch. med. Wochenschr. 1910, S. 102. — *Versé*, Verhandl. d. Dtsch. pathol. Ges. Erlangen **14**. 1910. — [42]) *Oehme*, Dtsch. Arch. f. klin. Med. **106**. 1912. — [43]) *Mosbacher*, Dtsch. Arch. f. klin. Med. **128**. 1919. — [44]) *Pontoppidan*, Hospitalstidende **64**, Nr. 7, S. 12—13. — [45]) *Morel-Lavallée*, Ann. de dermatol. et syphil. 1911. — [46]) *Wildbolz*, Arch. f. Dermatol. u. Syphilis **70**, 435. — [47]) *Jessner, M.*, Arch. f. Dermatol. u. Syphilis **134**, 478 bis 487. — [48]) *Kenedy, D.*, Arch. f. Dermatol. u. Syphilis **138**. 1922.

Sklerodermie im Säuglingsalter.

Von

Dr. Walter Kneschke.

(Aus dem Städtischen Säuglingsheim Dresden [Prof. *Bahrdt*].)

(Eingegangen am 27. Juli 1923.)

Die Sklerodermie gehört zu den seltensten Hautaffektionen des Säuglings; es ist daher vielleicht kein Wunder, daß man bei der geringen Anzahl der Fälle, die die Symptome der Erwachsenen meist nur in wenig ausgeprägter und verwaschener Form darbieten, noch zu keiner einheitlichen Auffassung gekommen ist. Am häufigsten ist bisher eine Verwechslung mit dem Sklerödem und Sklerem der Neugeborenen zu verzeichnen, die wir aber nur bei sehr debilen und frühgeborenen, schwerkranken Kindern zu sehen bekommen. Von dermatologischer Seite (*Buschke*) wurde angenommen, daß die Sklerodermie eine Abart des Sklerödems sei, wogegen meines Erachtens aber der auffallend gutartige Verlauf der Sklerodermie spricht. In neuerer Zeit ist dann noch auf Grund histologischer Nachprüfungen das Bild der circumscripten Fettsklerose oder Fettnekrose (*Keilmann*, *Bernheim-Karrer*) aufgestellt worden.

Außer der ersten Zusammenstellung von *Mayrhofer* findet man noch weitere 16 Fälle von Säuglingssklerodermie in der Literatur, denen sich unser Fall als 17. hinzugesellt. Der von *Keilmann* herangezogene *Kraus*sche Fall, der von mir nicht gefunden wurde, käme als 18. hinzu, so daß alles in allem 26 Fälle zur Zeit beschrieben sind. Die folgende Tabelle gibt analog der *Mayrhofer*schen eine Übersicht der verschiedenen Fälle.

Zunächst die Krankengeschichte meines Falles:

Am 4. X. 1922 wurde das $4^1/_2$ Monate alte Kind (Gewicht 4260 g) wegen Hautverhärtung in die Klinik gebracht. *Anamnese:* 3. Kind gesunder (?) Eltern; Entbindung normal, kein Ausschlag bei der Geburt. Seit dem 6. Lebenstage habe die Mutter harte, glänzende Haut an beiden Beinen bemerkt. Ungefähr in der 5. bis 6. Woche sei die Hauterkrankung auf den Rumpf übergegangen. Das Kind sei immer lebhaft gewesen, habe gelacht und fixiert, Kopfheben und Gliederbewegungen gern und viel ausgeführt. Die ersten 3 Monate ist das Kind gestillt, dann bis zum Aufnahmetag mit $^1/_3$ Milch ernährt worden.

Status: Lebhaftes, fixierendes Kind, lacht, geringer Exophthalmus, blasse Gesichtsfarbe, hebt viel den Kopf, Mund wird offen gehalten. Nasenatmung anscheinend etwas behindert. Temperatur 35°. Puls 168, Länge 57 cm.

Die Veränderung der Haut, die am meisten ins Auge fällt, besteht in einer glänzenden Rötung und Verhärtung, so daß sich keine Falten abheben lassen, ebenso wie man die Haut nicht auf der Unterlage verschieben oder diese irgendwie durchpalpieren kann. An anderen Stellen (Schläfen, Unterarme) ist die Haut mehr elfenbeinfarben, aber ebenso verhärtet. Leichte Schuppung an den erkrankten Partien. — Lokalisation: Von den Knöcheln aufwärts bis knapp zweifingerbreit unter die Brustwarzen und ebenso an der Rückseite bis in Schulterblatthöhe, aber nicht so stark ausgebildet, gleichmäßig gespannte, verdickte Haut. Die Farbe wechselt, wie eben beschrieben, zwischen hellrot mehr an den Rändern und elfenbeinfarben. Die Verfärbung ins Rötliche ist am intensivsten zwischen normaler und erkrankter Haut. Die stärkste Hautverhärtung zeigen Unter- und Oberschenkel und Bauchhaut. Die Veränderung und Spannung der Haut ist am Leib so stark, daß dieser wie eingezogen aussieht und nach den Hüften zu sich keilförmig verjüngt. Die Muskulatur erscheint, soweit man das an den Beinen fühlen kann, unter der gespannten Haut atrophisch. Ferner findet man symmetrisch an beiden Unterarmen, an der Ulnarseite wenig unterhalb der Ellenbogen je eine 3 cm lange und 1 cm breite, etwas erhabene sklerodermische Stelle. Am Kopf fällt die starke Veränderung der Haut der Nase auf („abgegriffen"), die Ohren auffallend hart, dabei dünn und durchsichtig. Die Schläfen zeigen die elfenbeinfarbenen Hautverhärtungen. Die *Venen* an Stirn, Schläfe und Augenlidern erscheinen stark *gestaut. Frei sind* Fußsohle und Fußhaut bis zum Knöchel, Vulva mit einem Teil des Mons veneris, das Kreuzbein, Oberextremität, Kopf und Brust bis auf die erwähnten erkrankten Stellen. Der Übergang von erkrankter in gesunde Haut ist auf der Brust durch eine dunkel gefärbte Zone gekennzeichnet, die eine eigentümliche polygonale Felderung der Epidermis und leichte lamellöse Abhebungen aufweist.

Die erkrankte Haut zeigt normale *Sensibilität*, soweit es sich bei einem 4 Monate alten Kind feststellen läßt. Es besteht ein ausgesprochener Juckreiz vor allem an der Bauchhaut. Die Messung der Hauttemperatur ergibt an erkrankten und normalen Hautstellen keine wesentlichen Unterschiede.

Reflexe: Babinski +. Patellarreflexe: Infolge Rigidität der Beine nicht auslösbar.

An den inneren Organen kein krankhafter Befund. Auffallend nur noch ein geringer *Exophthalmus* und eine starke *Hyperglobulie*, die sich im Verlaufe der Beobachtung nicht veränderte. Erythrocyten: 6 720 000. Hb (*Sahli*) 75%. WaR. und Pirquet negativ.

Wir stellten auf Grund dieses Befundes die Diagnose Sklerodermie und wurden in liebenswürdiger Weise von Herrn Prof. *Galewsky* darin bestätigt. Es dürfte der bei weitem ausgeprägteste Fall aller bisher veröffentlichten Fälle sein und der Erwachsenensklerodermie am nächsten stehen. Herr Prof. *Galewsky* ließ von diesem Fall der großen Seltenheit wegen eine Moulage anfertigen. Diese ist in der II. Auflage des Atlas von *Finkelstein-Galewsky-Halberstädter* veröffentlicht.

Zur weiteren Klärung des Falles wurden an 2 Stellen (Oberschenkel und Brust) kleine Hautstückchen excidiert. Die Wunden heilten gut, obwohl es bei der Starre der Haut schwer war, eine Naht zu legen. Auffallend erschien mir die starke Blutung bei der Incision. Zur Kontrolle entnahm ich einem gleichaltrigen, gesunden Kinde ebenfalls ein Hautstückchen aus dem Oberschenkel. Herr Prof. *Geipel* hatte die Liebenswürdigkeit, die Schnitte anfertigen zu lassen. Sowohl die

Färbung mit Hämatoxylin-Eosin, als auch die der kollagenen und elastischen Fasern lassen erkennen, daß das Gefüge des Bindegewebes bei der erkrankten Haut ein bedeutend dichteres und strafferes ist. Die kollagenen Fasern sind zu dichten Bündeln gelagert und mehr zu einer homogenen Masse verschmolzen. An den elastischen Fasern sind keine Veränderungen festzustellen. Von besonderen Gefäßveränderungen, wie sie vor allem *Dinkler* beschreibt, konnten wir nichts sehen. Ebenso zeigt das subcutane Fettgewebe keine Befunde, die sich im Sinne von *Keilmann* oder *Bernheim-Karrer* deuten ließen. Epidermis normal. Man hat beim Betrachten der Schnitte nur den Eindruck einer an sich normal aufgebauten, aber straffer gefügten Haut. Es handelt sich also ganz im Sinne der Befunde *Unnas* vor allem um eine Erkrankung des Bindegewebes, bei der im Gegensatz zu den Veränderungen beim Erwachsenen die elastischen Fasern und die Gefäße nicht mit befallen sind.

Therapie: Langdauernde heiße Bäder und Pepsin-Salzsäureumschläge (*Unna*) leiteten die Behandlung ein. Man konnte sowohl nach dem Bad als auch nach den Umschlägen ein Weicherwerden der erkrankten Haut feststellen. Doch war von dieser günstigen Einwirkung schon nach einigen Viertelstunden nichts mehr zu sehen. Wir haben dem Kind dann pro die 0,1 *Thyreoidin Merck* gegeben und die heißen Bäder 2 mal am Tag weiter verabfolgt. Nach 7 Wochen dieser Behandlung hatten wir deutlich den Eindruck, daß vor allem an den Beinen ein Weicherwerden der Haut zu konstatieren war. Diese Besserung schritt so fort, daß man 5 weitere Wochen später die Haut am Oberschenkel breit anfassen konnte, was ja früher nie gelang, da man einfach abrutschte. Richtige Hautfalten abzuheben gelingt freilich auch jetzt noch nicht. Das Kind wurde mit dieser wohl auf Thyreoidin zurückzuführenden Besserung dann im Alter von 9 Monaten entlassen.

Bei der *Nachuntersuchung* ist das Kind 1 Jahr 1 Monat alt, kann frei sitzen, am Stuhl stehen und macht mit Unterstützung die ersten Laufversuche. Die Großmutter berichtet: „Die Beine wären viel weicher geworden, nur der Bauch wolle sich gar nicht ändern". Bei der Untersuchung fällt vor allem der Bauch auf. Zu einem gut entwickelten Brustkorb steht der völlig bretthart gespannte, eingezogene Leib — ähnlich wie ein Kahnbauch — im schärfsten Gegensatz. Man möchte auch meinen, daß infolge der straffen Hautspannung der Beckengürtel in seiner Breitenentwicklung zurückgeblieben ist. Die Bauchhaut selbst ist namentlich nach oben stark gerötet und unbeweglich. Juckreiz besteht noch. Der Prozeß ist aber völlig an der alten Grenze stehen geblieben, ja es sind sogar bedeutende Besserungen zu konstatieren. Fast frei erscheinen: Rücken und Beugeseiten beider Beine, Ohren und Schläfengegend. Die Rötung ist an diesen Stellen verschwunden, man kann Falten abheben und durchpalpieren. Die beiden symmetrischen Stellen an den Unterarmen sind vollkommen weich, aber noch etwas über das übrige Hautniveau erhaben. Die „abgegriffene" Nase unverändert. Beim Stehen können die Knie noch nicht völlig durchgedrückt werden, da die Verhärtung an den Streckseiten der Beine, wenn auch in geringem Maße, noch besteht. Blutuntersuchung ergibt wieder 78% Sahli und 6 001 000 Erythrocyten. Das Blutbild selbst o. B.

Ich habe damit, glaube ich, über den bisher ausgedehntesten, wohl auch am längsten beobachteten Fall von Sklerodermie beim Säugling berichtet. Daß es sich wirklich um das Krankheitsbild der Sklerodermie handelt, ist durch folgende Kriterien zu belegen: Die Symmetrie der Erkrankung, die typischen Hautveränderungen, Härte, Glanz, Rötung, mit der typischen Nasenumformung, die erniedrigte Hauttemperatur, die Bevorzugung des weiblichen Geschlechts, das gute Allgemein-

befinden trotz ausgebreitetster Erkrankung und endlich die mikroskopischen Befunde, die denen von *Unna* und *Ehrmann-Fick* für die Sklerodermie der Erwachsenen angegebenen gleichen. Neu kommt bei unserm Fall die dauernde Hyperglobulie hinzu, jedoch gibt auch *Keilmann* bei seinem Kind eine Erythrocytenzahl von 5 420 000 und einen Hb-Gehalt von 120% Sahli an.

Unser Fall steht in allen seinen klinischen Erscheinungen der Sklerodermie der Erwachsenen am nächsten, und man muß sich fragen, ob sich nicht eine Brücke schlagen läßt von den nur lokalisiert auftretenden Formen der Erkrankung zu der diffusen Hauterkrankung. Ich kann mich nicht der Meinung *Keilmanns* anschließen, die Säuglingssklerodermie sei etwas von der Erwachsenensklerodermie so völlig Verschiedenes, daß man einen neuen Namen für diese Säuglingserkrankung aufstellen müßte. Ich glaube im Gegenteil, daß die Fälle von *Keilmann* und *Bernheim-Karrer* und vielleicht auch noch einige andere der Tabelle, gar keine Fälle von Sklerodermie sind, sondern zu dem auch von *Finkelstein* beschriebenen und beim Säugling ebenso seltenen Krankheitsbild der circumscripten symmetrischen Fettsklerose gehören. Die Fälle von *Cockayne*, *Meyer*, *Weidmann*, *Westergaard* sind aber, scheint mir, wirkliche Sklerodermien beim Säugling. Wenn man bedenkt, wie grundverschieden Hauterkrankungen beim Säugling von denen beim Erwachsenen verlaufen — man denke an das Ekzem, die Lues und die Psoriasis —, so ist es vielleicht doch kein Wunder, daß eine so eingreifende Erkrankung wie die Sklerodermie beim Säugling und Erwachsenen uns in verschiedenen Formen entgegentritt. Ebenso wie *Unna* beim Erwachsenen Morphaea, kartenblattähnliche und diffuse Form, unterscheidet, so kann man das beim Säugling wohl auch. Der von *Meyer* ausführlich beschriebene Fall ist mir ein Beweis dafür, daß es von der circumscripten Form aus auch zur ausgedehnten Erkrankung großer Hautbezirke kommen kann, daß also die isolierten Infiltrate für die Säuglingssklerodermie nichts unbedingt Typisches sind. Auch bei unserm Kind fanden wir circumscripte kleine Herde (Schläfen, Unterarm), wie sie von den anderen Autoren beschrieben sind. Daß die Beteiligung des subcutanen Fettgewebes etwas Neues sein soll und eine eventuelle neue Namengebung rechtfertigen könnte (*Keilmann*), kann ich nicht bestätigen. Schon *Unna*, später *Bohn* und *Ehrmann-Fick* heben die Beteiligung der bindegewebigen Fettsepten an der sklerodermischen Veränderung hervor und erwähnen auch einen Schwund des Fettgewebes. Selbstverständlich müssen noch mehr histologische Untersuchungen von morphaeaähnlichen Fällen gebracht werden, um zu sehen, ob vielleicht zu dieser Form eine Nekrose des Fettes im Sinne *Bernheim-Karrer* oder eine Sklerose des Fettgewebes nach *Keilmann* zu den konstanten Befunden gehören. Ich bin der Ansicht, daß die

Tabelle.

Nr.	Autor und Jahr	Alter	Geschlecht	Art der Sklerodermie	Mikroskopischer Befund	Ausgang
1—8 Fälle der Mayrhoferschen Tabelle im Jahrb. f. Kinderheilk. 1915						
9	*Eggert* 1913	Angeb.	?	Plaqueartige Verdickungen Wange und Oberarme	—	Heilung
10	*Goldreich* 1914	4 Tage	?	Knotige Verhärtungen an Wangen, später Waden, Gesäß, Rücken	—	—
11	*Zarfl* 1914	10 Tage	?	Knotige Infiltrate in der Rückenhaut	—	Heilung
12	*Cockhayne* 1916	Angeb.	?	Angeb. *diffuse* Verhärtung von Bauch und Rücken und Sklerodactylie, Nase und Mund befallen	—	—
13	*Meyer* 1919	18 Tage	♂	*Symm.* Infektion, Wange, Brust, Rücken, Unterschenkel, Gesäß, später zu großen Flächen konfluierend	—	Heilung
14	*Meyer* 1919	9 Tage	?	Blaurote Infiltrate, Gesäß, Bauchhaut, Oberschenkel, später diffus an Rücken u. Brust	—	?
15	*Weidmann* 1920	Angeb.	?	*Symm.* vor allem periartikuläre Hautverdickungen im Unterhautzellgewebe	Chron. nicht entzündl. Erkr. des Unterhautzellgewebes	† Meningitis
16	*Heidler* 1921	10 Tage	♀	*Symm.* Infiltrate, Wangenhaut	—	?
17	*Pollitzer* 1921	Angeb.	?	*Symm.* Knoten an Oberarmen, später Sakral- und Glutäalgegend	—	Nach einiger Zeit narbige Retraktion
18 19 20 21 22	*Bernheim-Karrer* 1922	Beginn 7.—20. Lebenstag	überwiegend ♀	Knotige Infiltrate in den tieferen Hautschichten, Rücken, Wangen, Oberarm, Kinn nur *teilweise symm.*	Umschriebene Erkr. des sub. Fettgeweb. als Fettgewebsnekrose	Heilung
23	*Keilmann* 1922	—	♂	*Symm.* knotige Infiltrate, Wangen, später Kinn, Oberarm und -schenkel, Rücken	Fettgewebssklerose	† Osteomyelitis
24	*Westergaard* 1923	$5^1/_2$ Woch.	♀	*Symm.* Verdickung d. Haut, Schenkel, Gesäß, Rücken teilw. flächenhaft konfluier.	—	Heilung
25	*Kneschke* 1923	6 Tage	♀	Diffuse Verhärtung an Beinen aufsteigend über Bauch u. Rücken. *Symm.* Unterarm, Ohren, Schläfen	Erkr. des Bindegew. ohne Beteil. v. Elastica u. Gefäß.	Gebessert

Säuglingssklerodermie genau wie die der Erwachsenen in allen 3 Formen auftreten kann, daß dabei, wie die Literatur beweist, die morphaeaähnliche die bei weitem verbreitetste ist, daß es aber von zunächst fleckförmiger Ausbreitung zum Befallensein größerer Bezirke kommen kann, wie die Fälle von *Meyer* und *Mayrhofer* beweisen, und daß endlich auch gleich von Anfang an die diffuse Erkrankung im Vordergrund stehen kann. Es ist also keine Trennung von Erwachsenen- und Säuglingssklerodermie erforderlich.

In der Frage der *Ätiologie* haben von jeher der Zangendruck und andere Geburtsschädigungen eine große Rolle gespielt. Bei unserem Fall ist nichts dergleichen zu eruieren. Ich denke vielmehr auf Grund der guten Wirkung des Thyreoidins, die ja auch beim Kind (*Martinotti*) und Erwachsenen schon beobachtet ist, an eine Störung im innersekretorischen System mit Hauptbeteiligung der Schilddrüse. Jedenfalls zeigt die Besserung bei unserm Fall, daß man bei der Sklerodermie einen Versuch mit Thyreoidin auf jeden Fall anstellen soll.

Wenn man alle Fälle von Säuglingssklerodermie durchsieht, so fällt im Gegensatz zu der Erkrankung beim Erwachsenen die auffallend günstige *Prognose* auf. Bei fast allen Kindern kommt es zu einer völligen Ausheilung. Auch bei uns ist ja eine deutliche Besserung zu verzeichnen. Eine völlige Heilung kann man wohl bei der Schwere der Erkrankung nicht erwarten.

Literatur.

Keilmann, Zeitschr. f. Kinderheilk. 1922. — *Bernheim-Karrer*, Schweiz. med. Wochenschr. 1922. — *Buschke*, Zentralbl. f. Kinderheilk. **9**. — *Mayrhofer*, Jahrb. f. Kinderheilk. 1915. — *Dinkler*, Zur Lehre von der Sklerodermie 1891. — *Unna*, Hautkrankheiten in der Pathologie Orths. — *Ehrmann-Fick*, Histopathologie der Haut. 1906. — *Eggert*, Zeitschr. f. Kinderheilk. Ref. 8. — *Goldreich*, Zeitschr. f. Kinderheilk. Ref. 8. — *Zarfl*, Zeitschr. f. Kinderheilk. Ref. 8. — *Cockayne*, Arch. f. Dermatol. u. Syphilis **125**. — *Bohn*, Hautkrankheiten des Kindesalters, im *Gerhardt*schen Handbuch. — *Meyer, L. F.*, Dtsch. med. Wochenschr. 1919. — *Pollitzer*, Zentralbl. f. Kinderheilk. **12**. — *Heidler*, Wien. med. Wochenschr. 1921. — *Westergaard*, Zentralblatt f. Dermatol. **7**. — *Weidmann*, Zentralbl. f. Kinderheilk. **9**. — *Martinotti*, Arch. f. Dermatol. u. Syphilis **119**.

Die Hauttuberkulose im Rahmen der neueren pathogenetischen und pathologisch-biologischen Forschung.

Von

Rudolf Peters und Walter Brock.

(Aus der Dermatologischen Universitätsklinik Kiel [Direktor: Prof. Dr. *Klingmüller*].)

(Eingegangen am 26. Juni 1923.)

I.

Unsere Vorstellung von der Krankheitsentwicklung der Tuberkulose haben im Laufe der letzten Jahrzehnte gründliche Wandlung erfahren. Vornehmlich pathologisch-anatomische Studien haben neues Licht in die Pathogenese und pathologische Biologie gebracht, und diese sind von durchschlagender Bedeutung, daß es heute fast selbstverständlich erscheint, jede tuberkulöse Erkrankung unabhängig von ihrer Lokalisation von den gleichen führenden Gesichtspunkten zu betrachten.

Petruschki ist einer der ersten Vorkämpfer dieser neuen Anschauungen; 1896 schon stellte er die Behauptung auf, daß die Tuberkulose in Stadien verlaufe, die denen der Lues grundsätzlich analog seien. Als Assistent *Kochs* vertrat er die Anschauung, daß jede Tuberkulose in ihrem Anfange eine Lymphdrüsenerkrankung und daß alle übrigen Formen nichts anderes als Metastasen einer primären Drüsentuberkulose seien. Diese Ansicht muß unseren nachfolgenden Betrachtungen ebensosehr zugrunde gelegt werden wie die Theorie von den 3 Stadien der Tuberkuloseentwicklung.

Es ist das Verdienst des Elsässers *Kuß*, in einer Doktorthese zuerst den *„phthisischen Primäraffekt"* beschrieben zu haben, dessen Wiederentdeckung durch *Ghon, Potoschnig, Roman* und *Ranke* es erst ermöglichte, die Anschauung des *Cornet*schen Lokalisationsgesetzes und damit die *Flügge*sche Inhalations- und Aspirationsgenese fast aller Phthisen zur allgemeinen Anerkennung zu bringen. *Ranke* hat den Gedanken weiter ausgebaut, um Klarheit in das Gesamtbild der Tuberkuloseerkrankung zu bringen, und hat eine neue Einteilung für die Tuberkulose vorgenommen, um dieses Krankheitsbild in eine genetisch zusammenhängende und teilweise verständliche Reihe zu bringen.

Hiernach verläuft die Tuberkulose in 3 Stadien: Das erste ist der *Primäraffekt*, der meist in der Lunge als kleiner, pneumonischer Herd lokalisiert ist. Nach *Ranke* ist das Bemerkenswerteste in diesem Staduim, daß dieser Primäraffekt nie isoliert zur Entwicklung kommt, sondern daß sich in strenger Abhängigkeit von ihm eine auf lymphogenem Wege entstandene Erkrankung der regionären Lymphdrüsen ausbildet, ganz analog wie bei der primären Lues, wo in der Regel die Poly- und Skleradenitis der regionären Lymphdrüsen das typische Bild der ersten Infektionsphase ausmacht. Bei der Tuberkulose sind das die benachbarten Bronchial- und Hilusdrüsen, die gesetzmäßig nach *Cornet* erkranken, daher *„Cornetsches*

Lokalisationsgesetz". Primäraffekt und regionäre Lymphdrüsenerkrankung heißt der primäre Komplex.

Das *Stadium 2* ist das *der Generalisation*. Oft bleibt der primäre Komplex auf sich beschränkt. Im Falle der Generalisation aber gehen von ihm, infolge unzureichender Abwehr des Organismus, lymphogene oder hämatogene Metastasen aus; alle skrofulösen Erkrankungen, die Meningitis, die Miliartuberkulose, die rezidivierenden Conjunctivitiden, die Nasenrachenraum-, Tränennasensack-Tuberkulose usw. sind als solche aufzufassen.

Stadium 3 ist das *der isolierten Phthise*. Die celluläre und humorale Immunität des Kranken ist im Verlaufe des dauernden Kampfes so weit gehoben, daß Metastasen auf dem Blut- oder Lymphwege nicht mehr zustande kommen, sondern nur noch per contiguitatem oder intracanaliculär, z. B. im Bronchialsystem. Der Prototyp dieser Erkrankungsphase ist die echte parenchymatöse Lungenphthise. Jedes der 3 Stadien ist charakterisiert durch eine Reihe von biologischen Eigenarten, auf die wir noch näher eingehen.

Unsere Fragestellung bei der Hauttuberkulose war nun folgende: Ist dieselbe im allgemeinen ein für sich bestehendes, lokales Krankheitsbild, oder kann sie auch in irgendeiner Phase des gesamten Entwicklungsganges einer Tbk. im Organismus eingegliedert werden?

Ein Anlaß, ihr eine Sonderstellung innerhalb der Tuberkuloseerkrankung einzuräumen, liegt nicht vor. Eine solche wäre gegeben, wenn der Infektionsmodus bei der Hauttuberkulose prinzipiell ein anderer wäre als bei anderen Manifestationen, wenn er nämlich *nicht endogen*, sondern *exogen* erfolgte. Wir müssen auf diese Frage deswegen näher eingehen, weil in dem neuesten und in vieler Beziehung so modern gehaltenem Buche über Hauttuberkulose von *Lewandowsky* grundsätzlich der exogene Infektionsmodus angenommen wird. Bestände diese Anschauung der exogenen Infektion zu Recht, dann wäre jede Hauttuberkulose primär eine reine Hautkrankheit, deren Zusammenhang mit dem Gesamtorganismus ein viel lockerer wäre als z. B. bei der Conjunctivitis, der Keratitis phlyctaenulosa, der Dakryocystitis, der Meningitis usw., die sicher auch nur einen Teil der tuberkulösen Gesamterkrankung des Organismus darstellen.

Mit absoluter Sicherheit ist selbstverständlich der Beweis der endogenen Infektion in allen Fällen nicht zu führen, sondern wir müssen uns auf Indizien verlassen, die die Glaubhaftigkeit unserer Anschauungen wahrscheinlich machen sollen. Dazu bedarf es der primären Feststellung, ob zur Zeit des Auftretens der Hautsymptome bereits in anderen Organen des Kranken Tuberkulose nachweisbar war, von wo aus die Hautinfektion erfolgen konnte. Fürs erste steht fest, daß bis zur Pubertät fast alle Menschen tuberkulös infiziert sind. Wir haben also zu erkunden versucht, inwieweit diese Tuberkuloseerkrankung bereits vor dem Bestehen der Hauttuberkulose über den primären Komplex hinausging.

Im ganzen wurden 112 Fälle beobachtet. Diese machten etwa $^1/_6$ unseres gesamten Materials aus. Eine besondere Auswahl wurde

nicht getroffen, sondern nur die zufällig in Behandlung stehenden Patienten ausgewählt.

Anamnestisch ergab sich, daß von 112 Patienten vor dem Aufteten der Hauttuberkulose 49 allein Halsdrüsenanschwellungen, 6 Halsdrüsen und Tuberkulose anderer Organe, 11 eine Tuberkulose anderer Organe gehabt hatten. Es ergibt sich daraus die Gesamtsumme von 60 Fällen = 59%, bei denen vor dem Auftreten ihrer Dermatose sicher Tuberkulose bestanden hat, und bei denen bereits vor dem Auftreten der Hautherde diese Tuberkulose generalisiert war. Diese Zahl werden wir weiter unten wesentlich erweitern können.

Da diese Generalisation ein Zeichen von unzureichender und labiler Abwehr des Organismus ist, erscheint es uns berechtigt, auch die später erfolgende Hautinfektion als eine solche Generalisation aufzufassen. Zum mindesten steht es fest, daß diese Patienten bereits vor dem Entstehen ihrer Hauttuberkulose tuberkulöse Herde aufwiesen, von denen aus eine Generalisation hätte erfolgen können.

Hierzu muß erwähnt werden, daß die anamnestische Frage nach Halsdrüsen meist mit großer Lebhaftigkeit bejaht wurde. So dürfen diese Drüsenerkrankungen also meistens von beträchtlichem Umfang gewesen sein. Eine diesbezügliche Frage wird — unserer nicht ganz kleinen Erfahrung nach — bei Lungenphthisikern meistens entweder verneint oder sehr unbestimmt beantwortet. So sind wir der Meinung, daß wir eine sehr große Zahl von Tuberkuloselymphomen nicht haben registrieren können, da sie von den Patienten nicht beobachtet waren. Daß diese Drüsenerkrankungen tatsächlich tuberkulöser Natur waren, dafür mag die Tatsache als Beweis gelten, daß auf dem Boden solcher Drüsen in 32 von 55 Fällen sofort oder später sich die betreffende Hauttuberkulose entwickelte. Auch auf diesen Punkt werden wir noch zurückkommen.

Zu einer 2. Gruppe haben wir die *hämatogen* oder *lymphogen disseminierten* Hauttuberkulosen zusammengefaßt. Bei diesen ist an dem endogenen Charakter der Infektion wohl kein Zweifel möglich. Von 112 Patienten entfallen 25 = 23,3% auf diese Gruppe. Den humoralen Infektionsweg nahmen wir bei denjenigen Patienten an, die Tuberkuloseherde an weit voneinander entfernten Hautstellen aufwiesen (z. B. am Gesicht und am Fuß usw.) und bei denen diese Herde etwa gleichzeitig aufgetreten waren.

Da diese 25 Patienten sicher endogen infiziert sind, müssen sie auch schon vor dem Auftreten ihrer Hautherde tuberkulös infiziert gewesen sein. Von ihnen gehören 14 = 12,5% nicht zu der oben besprochenen Gruppe derer, bei denen laut Anamnese vor Beginn der Hauttuberkulose eine Tuberkuloseerkrankung sonstiger Organe angenommen wurde. Diese Gruppe umfaßte 59% unserer Fälle. Wir müssen also diesen

59% noch 12,5% hinzurechnen und bekommen damit 71,5%, bei denen klinisch vor dem Auftreten der Hautherde die Tuberkuloseinfektion nachweisbar war.

Eine 3. Gruppe, bei der die endogene Entstehung als erwiesen angesehen werden kann, ist die folgende: Bei 32 = 28,6% unserer 112 Kranken ergab die Anamnese, daß die Hauttuberkulose sich nach Operation einer Drüse oder infolge Spontandurchbruches eines Drüsenabscesses entwickelt hatte.

Zu dieser auffallend hohen Zahl sei uns eine Bemerkung gestattet, die zwar dem letzten Teil unserer Arbeit vorgreift. Da in jüngster Zeit den Tuberkuloselymphomen an sich gesteigertes Interesse entgegengebracht wird, ist allmählich an Stelle ihrer chirurgischen Behandlung immer mehr die lokale und allgemeine Strahlenbehandlung getreten (Röntgen und Quarzlicht). Damit besteht die berechtigte Hoffnung, daß die Zahl der auf der eben erwähnten Grundlage entstandenen Lupome in absehbarer Zeit erheblich abnehmen wird.

Hierzu kommen noch 3 Fälle, bei denen laut Anamnese die Hauttuberkulose sich „über“ Tuberkuloselymphomen entwickelte, ohne daß diese operiert oder durchgebrochen wären. Auch bei diesen glauben wir die endogene Infektion annehmen zu dürfen.

So haben wir mit an Sicherheit grenzender Wahrscheinlichkeit die *endogene Genese der Hauttuberkulose* feststellen können bei 25 = 23,3% von unseren Fällen, die hämatogen, 32 = 28,6%, die nach Operation oder Durchbruch von Tuberkuloselymphomen, 3 = 2,7% die „über“ einer an Tuberkulose erkrankten Drüse entstanden waren. Das sind 60 = 53,6% von 112 Patienten, die wir durchuntersuchten, also reichlich die Hälfte unserer Fälle.

In folgendem werden wir sehen, daß auch bei einem wesentlichen Teil der noch übrigen Fälle mit Wahrscheinlichkeit ebenfalls die endogene Infektion angenommen werden darf. Außerdem wollen wir noch darzutun versuchen, daß die Hauttuberkulose so gut wie immer mit einer Tuberkulose anderer Organe vergesellschaftet ist, und daß sie auch deshalb nicht als eine selbständige Dermatose angesehen werden darf. Die besonders daraufhin angestellten Untersuchungen ergaben bei so gut wie sämtlichen Patienten, Erwachsenen und Kindern, bei längerer oder kürzerer Erkrankung, eine Tuberkuloseaffektion des Drüsenapparates.

Von den äußerlich feststellbaren Drüsen handelt es sich hierbei in erster Linie um die der Hals-, Nacken- und Mundbodengegend. Hier fanden sich zwar meist nicht die augenfälligen, taubenei- bis faustgroßen Tumoren, sondern vielfach nur erbsen-, bohnen- bis walnußgroße, multiple Lymphome, die sich je nach dem Grad ihrer Ausheilung weich-schwammig bis hart-kalkartig anfühlten. Vielfach hatten die Patienten bis dahin von der Existenz dieser Drüsenerkrankung nichts gewußt, so daß es nicht in allen diesen Fällen feststellen ließ, ob die Erkrankung der Drüsen oder die der Haut die ältere sei. Man muß ja an die Möglichkeit denken, daß bei den an Gesicht und Hals lokalisierten Hauttuberkulosen die erkrankten Drüsen als regionäre Lymphdrüsen erst nachträglich erkrankt sein können. Nachdem

jedoch anamnestisch ein so enorm hoher Prozentsatz unserer Kranken (die Hälfte) bereits vor dem Auftreten ihrer Hauttuberkulose an Tuberkuloselymphome litt, glauben wir auch von der überwiegenden Mehrzahl der hier in Frage stehenden Lymphome annehmen zu dürfen, daß sie älter sind als die dazu gehörenden Hautaffektionen. Hierbei erinnern wir uns außerdem, daß bei fast einem Drittel aller unserer Fälle die Hautherde nach Operation oder Durchbruch einer Drüse entstanden waren.

Damit kommen wir wieder auf unser Thema: Diese Drüsen sind nicht von dem Hautherd infiziert, sondern sie sind ihrerseits Metastasen tiefergelegener Tuberkuloseherde. Die Hautherde sind entweder, wie es bei einem Drittel unserer Fälle nachgewiesen werden konnte, direkt von diesen erkrankten Lymphdrüsen aus entstanden, oder sie haben mit diesen in tiefergelegenen Tuberkuloseherden ihren gemeinsamen Ursprung. Jetzt wollen wir uns wieder des primären Komplexes erinnern, der in der Lunge und an der Lungenwurzel lokalisiert ist, und an die Generalisation, die von hier ihren Ausgang nimmt.

In diesem Sinne haben wir etwa bei der Hälfte unserer Patienten (der Kosten wegen nicht bei allen) systematische *röntgenologische Lungenuntersuchungen* vorgenommen (Durchleuchtung und Aufnahme). Da ja so gut wie alle Menschen tuberkulös infiziert sind, findet der Röntgenologe fast bei jeden Menschen Hilusschatten und am Hilus oder auch in seiner nächsten Umgebung Drüsenschatten, die er als Tuberkulose deuten muß. Das gilt grundsätzlich nicht mehr als besonders bemerkenswert, es sei denn im negativen Sinne. Bei unseren Patienten fanden wir aber (in Übereinstimmung mit den Fachröntgenologen der Mediz. Klin.) in nahezu allen Fällen Hilusveränderungen, die weit über den normalen Hilusbefund hinausgingen. Diese Veränderungen wiesen alle möglichen Spielarten auf. Bald war der ganze Hilus homogen dicht und verbreitert (Bindegewebe aus perifokaler Entzündung), bald fanden sich im Hilus und in seiner nächsten Umgebung erbsen- bis walnußgroße Drüsen, die wiederum (der Dichte ihres Schattens nach) teilweise bereits völlig verkalkt in anderen Fällen auch noch entzündlich geschwellt erschienen. Bald wiederum war der Hilus selbst relativ frei und nur in seiner Umgebung, an den Verzweigungsstellen der Bronchien fanden sich die typischen Drüsenschatten. So gut wie stets mußten wir den Befund einer *über die Norm hinausgehenden Erkrankung* der Hilus- und Bronchialdrüsen *erheben*.

Als weiteren Beweis dafür, daß die Hauttuberkulose nicht ein zusammenhangloses, für sich allein bestehendes Krankheitsbild ist, möchten wir auf die Häufigkeit hinweisen, mit der neben der Hauttuberkulose (außer der Drüsenerkrankung) noch eine Tuberkulose anderer Organe gefunden sind.

Von unseren 112 Patienten hatten 17 vor und noch teilweise während ihrer Hauttuberkulose und weitere 16 im Verlaufe der Hauttuberkulose,

im ganzen also 33, noch an einer sonstigen dem Stadium 2 *Rankes* zuzurechnenden Tuberkulose und außerdem noch 13 an einer echten parenchymatösen Lungenphthise gelitten. Dies sind zusammen 46 Fälle = 41%.

Zu den Lungenphthisen sei hier eine Zwischenbemerkung erlaubt: Sämtliche Befunde wurden durch genaue röntgenologische Untersuchungen festgestellt. Auf Grund der heutigen Vorstellung von dem Verlauf der Lungenphthise mußten wir bei allen annehmen, daß sie zugleich mit der Hautaffektion bestanden haben. Bis auf einen Fall handelte es sich um gutartige cirrhotische Erkrankungen, von denen die Patienten selbst keine Kenntnis hatten. Bei dem einen schweren Fall lag eine progrediente beiderseitige Phthise von acinös-nodösem Charakter vor, die jedoch nicht als durchaus gutartig angesehen werden dürfte, da sie gewisse Neigung zur Exsudation zeigte. Die betreffende Patientin hatte an einem multiplen, wahrscheinlich hämatogen entstandenen Gesichtslupus gelitten, der seit reichlich einem Jahr ausgeheilt war. Im Anschluß an die Ausheilung des Lupus hatte sich eine Spondilitis tuberculosa entwickelt, die jetzt ebenfalls ausgeheilt zu sein scheint. Seit einigen Monaten machen sich die Symptome der Lungenphthise geltend. Die röntgenologische Untersuchung ergab jedoch außer den frischen progredienten Prozessen noch alte bindegewebig umgewandelte Herde, die bereits vor der Abheilung des Lupus bestanden haben müssen.

Hinsichtlich der Beziehungen von echter Lungenphthise zur Hauttuberkulose können auch wir die Erfahrung bestätigen, daß bei der tuberkulösen Erkrankung zweier verschiedener Organe die eine der beiden Manifestationen bald das Übergewicht bekommt, so daß im Verlauf von verhältnismäßig kurzer Zeit das eine der beiden erkrankten Organe zur Ausheilung gelangt.

In diesem Zusammenhange müssen wir auf eine Gruppe von Hauttuberkulose zu sprechen kommen, die zwar zahlenmäßig nicht sehr groß, klinisch nicht sehr bedeutend, aber wie alle Ausnahmen in vielen Beziehungen interessant ist. Es sind die fast stets als Tuberculosis cutis verrucosa verlaufenden tuberkulösen Hautaffektionen der Schlachter, Ärzte usw. und die primären Hautaffektionen der Säuglinge z. B. Circumcisionstuberkulose. Bei beiden ist der Infektionsweg sicher exogen; sie nehmen also der Hauptmenge der Hauttuberkulosen gegenüber in bezug auf den Infektionsweg und damit eigentlich in jeder Beziehung eine Sonderstellung ein und bilden eine Ausnahme von unseren bisherigen Ausführungen.

Der Leichentuberkel stellt eine Superinfektion eines bereits mit der Durchseuchungsresistenz begabten Organismus dar. Infolgedessen ist ihr Verlauf grundsätzlich günstig und eigenartig (2. *Koch*scher Versuch), damit ist auch ihr Zusammenhang mit dem Gesamtorganismus

ein wesentlich anderer als bei der endogenen Infektion. Das Wesentliche für die Entwicklung der tuberkulösen Infektion ist das biologische Kräfteverhältnis. Der typische Leichentuberkel ist deshalb so gutartig, weil die im Verlaufe des Lebens erworbene Durchseuchungsresistenz des Erkrankten sich im Zustande einer zur positiven Anergie hinneigenden Immunität befindet. Die primäre tuberkulöse Hautinfektion des Säuglings verläuft in der Regel deshalb so ungünstig, weil dem Säugling noch jeder Schutz von Durchseuchungsresistenz fehlt (absolute Anergie).

Wir möchten den charakteristischen Verlauf der offenbar exogen entstandenen Hauttuberkulosen mit als Beweis dafür anführen, daß alle nicht augenfällig exogen entstandenen Tuberkulosehauterkrankungen endogen entstanden sind und nur einen Teil der Tuberkuloseerkrankung des Gesamtorganismus darstellen.

Das Wesen einer Hauttuberkulose kann uns nur dann verständlich werden, wenn wir den Allergiezustand des Gesamtorganismus in den Vordergrund unserer Betrachtungen stellen. Die Größe der gesamten Abwehrkraft ist nicht allein von der Hauttuberkulose abhängig, sondern ebenso von der sonstigen Tuberkulose des Organismus.

II.

Mit Rücksicht auf die Erkenntnis, daß die immunbiologischen Vorgänge und Zustände bei der Tuberkulose für die Beurteilung des ganzen Krankheitsbildes von ausschlaggebender Bedeutung sind, haben wir versucht, auf diesem Gebiete im Sinne von *v. Hajek* einige Untersuchungen anzustellen.

Die Versuchsanordnung war die, daß wir einer größeren Anzahl von Patienten mit Lupus verschiedener Ausdehnung und Alters und aus verschiedenen Ausheilungsstadien subcutan Tuberkulin injizierten und die einzelnen Reaktionen beobachteten. Zugleich mit der Absicht, Gesetzmäßigkeiten im Ablauf der Reaktion zu erkennen, verfolgten wir den Zweck therapeutischer Wirkungen.

In bezug auf die Wahl des Präparates hat uns *v. Hajek* folgende — in großen Zügen angegebene — Differenzierungen gelehrt:

Alttuberkulin ruft die kräftigste Herdreaktion hervor, ist also bei solchen Prozessen angezeigt, bei denen durch Reaktionen im Herde selbst die günstigste Wirkung erwartet werden darf. Solche sind langsam fortschreitende gutartige tuberkulöse Prozesse (z. B. zur Abheilung neigende, produktive Lungenphthisen A. F., d. h. albumosefreies Tuberkulin hat größere Affinität zu älteren als zu frischen Herden, ist also dort angezeigt, wo eine stärkere Reaktion im frischen Herde selbst gefährlich werden könnte, und wo neben den jüngeren, progredienten Herden ältere selbst zur Zeit nicht progrediente Prozesse bestehen. Ähnlich ist die Indikationsstellung für Bacillenemulsion: Hierbei wird fern vom Krankheitsherd ein künstlicher avirulenter Tuberkuloseherd gesetzt, der einer Antikörperzentrale gleichkommt. Da es sich aber um Bacillentrümmer handelt, birgt er nicht die Gefahren, sondern nur den Nutzen eines Tuberkuloseherdes.

Die Hauptwirkung der *Deyke-Much*schen *Partigene* besteht nach *v. Hajek* darin, daß sie sensibilisieren, d. h. sie erhöhen die Fähigkeit, auf Antigenreiz durch

Antikörperproduktion zu antworten bei einem Tuberkuloseorganismus, der diese Fähigkeit bereits eingebüßt hat oder sie zu verlieren droht. Sie sind also in Fällen von drohender negativer Anergie angezeigt, z. B. bei rasch progredienten mehr exsudativen Lungenphthisen.

Zweifellos gehört die Hauttuberkulose zu den relativ gutartigen Formen der Tuberkulose, bei denen durchaus die Neigung zur Bindegewebsbildung besteht und die Gefahr zur uneindämmbaren Herdreaktion gering ist. Ebenso ist es bei den die Hauttuberkulose begleitenden Drüsenaffektionen, die ja meist recht gutartig sind und eine mehr biologische als lokale Bedeutung haben.

So ist das für uns in Frage kommende Präparat Alttuberkulin: Zur Technik der Injektion sei bemerkt, daß sie subcutan ausgeführt wurde. Mit 0,1 bis 0,2 mg wurde begonnen, die Dosen allmählich so gesteigert, daß, wenn keine oder nur geringe Reaktion eingetreten war — d. h. Temperaturen bis 37,4, Stichreaktion nicht größer als 7 : 7 —, bei der nächstfolgenden Injektion um die Hälfte der vorhergehenden gesteigert wurde. Die Zeitabstände waren individuell verschieden, im allgemeinen 3 bis 10 Tage, je nach Rückgang der Reaktion, d. h. nachdem die Temp. wieder auf die Norm zurückgegangen war und die Stichreaktion ihren stark akut-entzündlichen Charakter verloren hatte. Im Durchschnitt betrug der Zwischenraum zwischen den einzelnen Injektionen 7 Tage.

Die Reaktion setzt sich, wie bekannt, aus *Allgemein-*, *Herd-* und *Stichreaktion* zusammen. Dazu kommt die *Fieberreaktion*. Um einen Maßstab für die Beurteilung der verschiedenen Reaktionsmöglichkeiten zu bekommen, müssen wir wieder auf die Einteilung der Phthise in die betonten 3 Reaktionsstadien nach *Ranke* zurückkommen:

Stadium 1 = das des primären Komplexes, interessiert uns beim Lupus wenig.

Stadium 2 ist das der Generalisation: In diesem Krankheitsabschnitt ist das wesentliche, daß insbesondere die humorale, aber auch die allgemeine celluläre Immunität noch sehr wenig weit ausgebildet ist, und daß infolgedessen eine Metastasierung der Krankheit auf humoralem Wege, also auf Blut- und Lymphwege die Regel zu sein scheint.

Stadium 3 wird dargestellt durch die isolierte Phthise: Im Verlaufe des schon lange dauernden biologischen Kampfes hat sich eine relativ sehr weitgehende allgemeine celluläre und humorale Immunität ausgebildet. Die Metastasierung kann infolgedessen nicht mehr auf humoralem Wege erfolgen, sondern die Tuberkulose breitet sich nur noch per continuitatem und intracanaliculär aus (d. h. im bereits bestehenden Hohl- und Kanalsystem z. B. im Bronchialbaum).

Diesen Vorstellungen entsprechend spielen sich die Immunitätsvorgänge während des 2. Stadiums großenteils in den Gewebsflüssigkeiten und an der Einstichstelle, dagegen im 3. Stadium überwiegend am Herde ab. *v. Hajek* hat diese für das 2. Stadium typischen Reaktionen humorale Reaktionen genannt, *Ranke* spricht von Histiocytenüberempfindlichkeit. Diese Überempfindlichkeit tritt am meisten in der Form in die Erscheinung, daß einerseits schon auf sehr kleine Tuberkulinmengen hin Reaktionen von einer Stärke auftreten, die zur tatsächlichen Schwere der Erkrankung in keinem Verhältnis stehen, und die infolgedessen den Patienten in hohem Maße beunruhigen können. Es handelt sich hierbei nicht nur um Herdreaktionen, sondern vor allem um starke Allgemeinreaktionen, die häufig nicht einmal mit hohen Temperaturen einhergehen, und um Stichreaktionen. Am meisten charakteristisch sind die letzteren. Um *Rankes* eigene Worte zu gebrauchen „zeigen die frühsekundären Tuberkulosen bei kräftiger Gegenwirkung des befallenen Körpers eine sehr hohe Alttuberkulin-Empfindlichkeit in Form der Stichreaktion. Ausgedehnte sehr schmerzhafte Infiltrate mit erysipelatöser Rötung der darunter gelegenen Haut in noch größerem Umfange, zuweilen auch Blasen-

bildung sind das gewöhnliche". Im 3. Stadium der Tuberkulose ändert sich der Reaktionstyp wesentlich.

„Je weiter der allergische Entwicklungsgang der Erkrankung fortschreitet, desto mehr tritt die Histiocytenüberempfindlichkeit (Allergie II) und mit ihr die Stichreaktion in den Hintergrund." Die sichtbaren Immunitätsvorgänge spielen sich jetzt überwiegend *im* und *am* Herd ab. Die Stichreaktionen werden gering. Herd-, Allgemein- und Fieberreaktion sind mehr gleichmäßig, d. h. sie stehen in einem einigermaßen konstanten Verhältnis zur Schwere der Erkrankung. Besonders wird die Fieberkurve charakteristisch, die mit ihren regelmäßigen ähnlichen, der Stärke der Herdreaktion parallel gehenden, kleinen Temperatursteigerungen das Verhältnis von Antigenmenge zur Abbaufähigkeit des Organismus und zur Schwere der Erkrankung in übersichtlicher Weise zum Ausdruck bringt.

Dieser Typ ist uns besonders von den nicht zur Einschmelzung, sondern zur Bindegewebsbildung und Cirrhose neigenden parenchymatösen Lungenphthisen sehr gut bekannt.

Es ist nun selbstverständlich, daß die hier skizzierten Reaktionstypen ebenso allmählich ineinander übergehen können wie das 2. Stadium *Rankes* in das 3.; denn sie sind ja der klinische Ausdruck dieser Phasenänderung.

Ursprünglich gehört die Hauttuberkulose sicher dem Stadium II an; denn wir dürfen uns nur die große Zahl derer ins Gedächtnis zurückrufen, bei denen die humorale Entstehung erwiesen wurde und solche, in deren Verlauf sonstige dem Stadium der Generalisation angehörende Tuberkulosemanifestationen auftraten. Wir können uns aber wohl vorstellen, daß in dem langen Verlauf der Erkrankung diese allmählich vom 2. in das 3. immunbiologische Stadium übergeht.

Und tatsächlich scheinen die Reaktionen unserer Fälle diese Vermutung zu bestätigen; denn wir fanden bei dem überwiegenden Teil unserer Patienten fast stets sehr starke Stichreaktionen. Einige Male hatten diese Reaktionen bereits bei kleinen Tuberkulinmengen (0,4 bis 0,5 mg Alttuberkulin) Stichreaktionen von erysipelartigem Aussehen, die sich auf fast dem ganzen Oberarm und noch auf die angrenzenden Partien der Schulter und des Unterarms erstreckten. In beiden Fällen handelt es sich um einen Lupus erythematodes. Auch ein dritter Fall von Lupus erythematodes hatte im Verlauf seiner langen Behandlung fast stets sehr starke Stichreaktion (10 : 10 cm durchschnittlich), die im Laufe der Behandlung allerdings an Intensität und Ausdehnung abnahm.

Ebenso war bei dem meisten unserer Fälle von Lupus vulgaris und Skrofuloderma die Stichreaktion sehr stark. Auch die Allgemeinreaktion war bei diesen Patienten sehr heftig, die Fieberreaktionen dagegen unregelmäßig. Oft blieb trotz starker Allgemeinreaktion und sehr starker Stichreaktion die Temp. völlig normal, manchmal stieg sie plötzlich und scheinbar unvermittelt an. Wenn z. B. die vorhergehende Injektion, sagen wir von 3 mg, keine Temperatursteigerung hervorgerufen hatte, konnte die darauffolgende Injektion von 5 mmg eine Steigerung auf 38,5 hervorrufen und eine weitere Wiederholung von 5 mmg unter Umständen so gut wie keine Reaktion zur Folge haben.

Die Herdreaktion, von der wir noch sprechen werden, war stets ziemlich stark. Im großen und ganzen wies dieser Typ eine gewisse Ungeregeltheit in seiner Reaktionsweise auf. Es war häufig oder meistens der Zusammenhang von Allgemein- und Fieberreaktion mit Herd- und Stichreaktion nicht erkennbar. Wohl gingen ganz besonders starke Stichreaktionen mit Temperatursteigerung und starker Allgemeinreaktion einher. Trotzdem schien uns nicht die gleichmäßige, sozusagen abgeklärte Regelmäßigkeit in dem Auftreten der verschiedenen Reaktionsformen erkennbar zu sein, wie wir sie bei der Phthisis pulmon. zu sehen gewohnt waren. Das ganze Bild schien der Unabgeklärtheit und Jugendlichkeit der Immunitätsverhältnisse des 2. Stadiums zu entsprechen.

Deutlich unterschieden von den eben beschriebenen, dem 2. Stadium *Rankes* zuzurechnenden Reaktionstypus ist der folgende: Das ganze Bild wird durch eine gewisse Ruhe und Gleichmäßigkeit beherrscht, die dem andern abgeht. Die Stichreaktionen sind stets klein; die Temperatursteigerungen entsprechen durchaus der Größe der injizierten Antigenmenge und sie bleiben sich etwa immer gleich, je nachdem wie dosiert ist. 0,5 bis 1,3° Erhöhung ist die Norm; nach 2 Tagen ist die Temp. wieder auf der ursprünglichen Höhe. Die Allgemeinreaktionen sind individuell verschieden und entsprechen der Temperatursteigerung. Die Herdreaktion ist regelmäßig und kräftig. Es ist wie erwähnt eine Reaktionsart, die durchaus den bei leichterer cirrhotischer Lungenphthise, dem Prototyp der isolierten Phthise, ähnlich ist.

Unter den von uns durchuntersuchten Fällen haben wir klassische Beispiele für jeden der beiden hier beschriebenen Reaktionstypen: Eine größere Anzahl unserer Fälle reagierten jedoch in einer Weise, die weder ganz dem einen noch ganz dem andern angehörten, sondern zwischen beiden stehen, sich teils mehr dem Typus des Stadiums 2, teils mehr dem Stadium 3 sich annäherten. Wir haben es eben wie bei allen Schematisierungsversuchen mit fließenden Übergängen zu tun.

Zusammenfassend sei wiederholt, daß der Lupus dem biologischen Verhalten nach sowohl dem 2. wie auch dem 3. Stadium *Rankes* angehören kann. Und zwar ist es eigenartig, daß nicht etwa ein erst kurze Zeit bestehender Lupus oder der Lupus eines Jugendlichen regelmäßig dem 2., also juvenilen Stadium *Rankes* angehört und umgekehrt keineswegs ein bereits seit vielen Jahren bestehender Lupus oder Lupus eines an Jahren alten Individiums stets dem 3. *Ranke*schen Stadium zuzurechnen ist. Wann und unter welchen Bedingungen der Übergang von einem zum anderen Stadium vor sich geht, darüber haben wir Gesetzmäßigkeiten nicht eruieren können.

Wir müssen uns auf die Feststellung obiger Tatsachen beshränken. Letzten Endes sind es die biologischen Verhältnisse, die dieser Entwicklung zugrunde liegen (das ist in diesem Falle ebenfalls nur eine Umschreibung unseres Nichtwissens). Wir sind uns klar darüber, daß die noch so junge immunbiologische Wissenschaft erst den allerkleinsten Teil der an sie gerichteten Fragen zu beantworten imstande ist.

Außer der Frage nach dem Reaktionsstadium interessiert uns in immunbiologisch- und diagnostischer Beziehung die Frage, eine wie große Antigenmenge die Hauttuberkulose abzubauen imstande ist.

Hier schließen wir uns wieder eng an *v. Hajek* an: „Die Fähigkeit des Tuberkulosekranken, Antigen abzubauen, ist mehr als alles andere der Maßstab des biologischen Kampfes. Je mehr Tuberkulin ein Kranker abbauen kann, d. h. ohne übermäßig starke Reaktion verträgt, um so günstiger steht sein Kampf mit der Tuberkulose und umgekehrt. Von einem Organismus, der große Mengen künstlich zugeführtes Antigen mühelos verträgt, dürfen wir annehmen, daß seine Antikörperproduktion so kräftig ist, daß er leicht mit den von den Tuberkelbacillen in seinen Tuberkuloseherden erzeugten Toxinen fertig wird. Andererseits ist es glaubhaft, daß ein Organismus, der innerlich in schwerste Kämpfe mit den Tuberkelbacillen verwickelt ist, der bei diesen Kämpfen sogar im Nachteil geraten und zu unterliegen droht, nicht in der Lage ist, außerdem noch von außen künstlich zugeführtes Antigen (Toxin) zu neutralisieren, und daß ein solcher Organismus bereits auf kleine Antigenmengen mit äußerst heftiger Reaktion antworten muß."

Diese Vorstellungen haben wir bei unseren Untersuchungen durchaus bestätigt gefunden.

Je mehr eine Hauttuberkulose abgeheilt war, je mehr Heilungstendenz sie zeigte, desto größere A.T.-Dosen wurden ertragen und umgekehrt. Im großen und ganzen gehört ja die Hauttuberkulose (verglichen z. B. mit der exsudativen käsigen Lungenphthise oder mit der stark einschmelzenden Knochentuberkulose) zu den relativ gutartigen Erkrankungen. Und so fanden wir auch, daß durchweg verhältnismäßig große Antigendosen ohne große Mühe abgebaut wurden.

Ein Patient, W., mit einem seit Jahren abgeheilten hämatogen entstandenen Lupus vulgaris wurde ohne Komplikation auf 600 mg Alttuberkulin gebracht. Zu Anfang war die Stichreaktion ziemlich stark (also Typus: 2. Stadium), zuletzt ganz gering. Es fand also während der Behandlung, die 5 Monate in Anspruch nahm, ein Übergang vom Stadium 2 zum Stadium 3 statt. Einmal bei wenigen Milligramm Alttuberkulin trat Stichreaktion mit Herdreaktion in einer alten Narbe auf die schon lupomfrei war.

Bei Patient M. (Schlächter) mit seit 2 Jahren bestehendem Verrucosus an der Hand, die Infektion war exogen aufzufassen und von an sich großer Gutartigkeit, was dieser Lupusform eigentümlich ist, waren die Stichreaktionen stets dem Typus Stadium 3 angehörend. Mühelos wurden weitere Steigerungen ohne Zwischenfälle auf 300 mg vertragen.

Bei Patient G. R., mit seit Kindheit bestehendem, ausgedehntem, oft erfolgreich behandeltem, dann aber wieder vernachlässigtem und zuletzt unter Pyrogallol nahezu abgeheiltem Lupus des Gesichts — es war ein auf Behandlung gut ansprechender Fall von an sich guter Heiltendenz — hatten die Reaktionen stets ausgesprochenen Typus des Stadium 3. Eine Steigerung bis auf 80 mg Alttuberkulin war innerhalb 5 Monaten möglich.

Bei H. St. bestand seit früher Kindheit ein Lupus, der allmählich mehr als $^2/_3$ des Gesichts, die Schleimhaut der Nase und des Mundes befallen und Nase und Mund ausgedehnt zerstört hatte. Ein Fall von ungewöhnlicher Ausdehnung. Im Verlaufe der Behandlung zeigt sich gute Heiltendenz. Pyrogallol spricht gut an, auffallende Besserung in kurzer Zeit. Alttuberkulin wurde bis zu 15 mg vertragen. In Anbetracht der Schwere des Falles eine große Menge, was der Heiltendenz entspricht.

Frau L. hatte eine wenig ausgedehnte Tuberkulose der äußeren und inneren Nase. Die Alttuberkulinreaktionen waren stets sehr stark und nur mühesamstes Weiterkommen mit der Dosis möglich. Häufig mußten Pausen eingelegt werden; mehr als 7 mg wurden nicht vertragen. Sehr schlechte Heiltendenz, auch die Pyrogallolbehandlung war von unzureichendem Erfolge.

Wir könnten mühelos die Beispiele um zahlreiche Fälle vermehren. Das Gesamtbild entspricht den angegebenen Vorstellungen: Je weiter in der Ausheilung der Fall ist, je mehr Ausheilungstendenz er zeigt, desto mehr Tuberkulin erträgt er; und je ausgedehnter die noch nicht vernarbten Herde sind, oder je weniger Ausheilungstendenz ein Herd zeigt, bei einer um so kleineren Dosis ist die Abbaufähigkeit erschöpft.

Wie schon erwähnt, zeigten die Fälle vom Reaktionstyp 2 und die von 3 in ihrem klinischen Verhalten keine uns auffallenden Verschiedenheiten. Auch in ihrer Fähigkeit, Antigen abzubauen, waren wesentliche Unterschiede zwischen den beiden Typen nicht feststellbar. Trotzdem glauben wir, daß bei sonst — soweit das möglich ist — gleichen Fällen, von dem der eine dem Stadium 2 der andere dem Sta-

dium 3 zuzurechnen ist, wir dem letzteren die bessere Prognose stellen müssen. Schließlich stellt ja das Stadium 3 *Rankes* das nach der günstigen Seite hin am weitesten fortgeschrittene Immunitätsstadium dar. Unter den Tuberkulose-Lungenerkrankungen haben die hämatogen disseminierten, eine also dem Typus Stadium 2 angehörende Tuberkuloseform, durchweg eine schlechtere Prognose als der gewöhnliche Typ der isolierten Phthise. Wenn letztere trotzdem häufig eine so schlechte Prognose hat, so ist das eben auf die „*lokalen Verhältnisse in der Lunge*", die der Ausbreitung der Phthise sehr zustatten kommt, zurückzuführen.

Wenn nun in der Haut keine wesentlichen Unterschiede der beiden Reaktionstypen festgestellt werden können und im allgemeinen beide Formen einen relativ gutartigen Verlauf zeigen, so ist diese diesmal gute Prognose im Gegensatz zur Lunge vielleicht ebenfalls auf die lokalen Verhältnisse in der Haut zurückzuführen.

Der Lupus ist keine Erkrankung, die sich auf die Haut beschränkt, das haben unsere Untersuchungsreihen hinreichend bewiesen, er ist vielmehr regelmäßig und unmittelbar mit einer anderweitigen Organtuberkulose verknüpft, und die Beziehungen sämtlicher Tuberkuloseherde zum Gesamtorganismus sind der Ausdruck der ständigen Wechselwirkung im biologischen Kräfteverhältnis. Das Schicksal einer Hauttuberkulose hängt keineswegs von ihr allein ab, sondern ebenso sehr von dem Schicksal der mit ihr zugleich erkrankten Drüsen und in erster Linie von der immunbiologischen Kampfkraft des erkrankten Körpers.

Von dieser Erkenntnis aus ist es klar, daß eine *Therapie*, die sich lediglich auf eine lokale Behandlung beschränkt, nur verhältnismäßig geringe Aussicht auf nachhaltige Erfolge haben kann.

Bei Besprechung der Therapie wird zwar regelmäßig hervorgehoben, daß neben einer Lokalbehandlung die Hebung der allgemeinen Konstitution unbedingt erforderlich sei, und daß andere tuberkulöse Organe gleichzeitig einer energischen Behandlung zu unterziehen seien. Und dennoch haben wir den ganz bestimmten Eindruck, daß im allgemeinen dieser Forderung noch zu wenig Rechnung getragen wird, und glauben insbesondere, daß unter den *sonstigen Tuberkuloseerkrankungen* durchweg nur die klinisch völlig augenfälligen Tuberkulosemanifestationen, nicht auch *die* verstanden werden, die jedem verborgen bleiben müssen, der nicht direkt nach ihnen sucht. Gerade diesen klinisch oft verborgenen Herden aber glauben wir eine ganz besondere Bedeutung zumessen zu können.

Welchem Facharzt wäre nicht die Schwierigkeit der endgültigen Heilung der Hauttuberkulose bekannt! Die beste Lokaltherapie kann Rezidive nicht verhindern, auch wenn lange Nachbehandlung den Prozeß oft erheblich einschränkt. Die Ursache dieser Rezidive ist vollkommen klar. Durch noch so energische Lokalbehandlung wird es nur selten gelingen, alle Tuberkelbacillen aus dem betreffenden Herd zu entfernen. Die zurückgebliebenen Keime setzen ihre Angriffe fort und suchen von neuem Boden zu gewinnen. Ist aber die allgemeine Abwehr des Gesamtorganismus nicht in toto stärker geworden, und erhalten die Herde aus den benachbarten Lymphwegen von den mit ihnen eng verbundenen Tuberkulosedrüsen Nachschub, dann wird dieser neue Angriff in einer Zone, welche durch vorausgehende, noch nicht ausgeheilte Krankheit und durch nicht nur elektiv wirkende Mittel geschwächt ist leicht zum Erfolg führen.

Wir sind nun aber der Meinung, daß diese Rezidivgefahr beträchtlich vermindert werden kann, wenn wir neben den Tuberkulosehautherden noch alle anderen vermutlich tuberkulös affizierten Organe, d. h. bei uns vor allem die Drüsen mit allen zu Gebote stehenden Mitteln örtlich behandeln und weiterhin versuchen, die allgemeine Abwehrkraft des Körpers zu heben. Solche Maßnahmen müssen natürlich auch der Heiltendenz des Hautherdes gleichzeitig zugute kommen.

Es erscheint uns somit eine logische Notwendigkeit, die Behandlung der Hauttuberkulose auf drei Angriffspunkte einzustellen:

1. Lokaltherapie des Hautherdes selbst.

2. Lokaltherapie der sonstigen Tuberkelherde, d. h. in allen Fällen der Mundboden-, Hals-, Hilus- und Bronchialdrüsen.

3. Allgemeine Therapie zur Hebung der gesamten Abwehrkraft des Organismus gegen die Tuberkulose.

Jede dieser 3 Maßnahmen unterstützt die 2 anderen, und keine kann für sich allein zum Ziele führen.

Was die Lokaltherapie anbetrifft, so kennt ja jeder zur Genüge die differenten Salben- und Pflasterbehandlungen, die Pinselungen, die Röntgen-, Radium-, Finsen- und Kromeyermethoden, die je nach dem Verlauf des einzelnen Falles angewandt werden können. Wir erreichen damit einerseits eine lokale Ätzwirkung bis zur Zerstörung der einzelnen Lupusknoten, andererseits einen Bindegewebsanreiz auf die peripheren Gewebspartien. Was die Therapie sonstiger tuberkulöser Organerkrankungen anlangt, so sehen wir von einer Schilderung aller jener Fälle ab, die außer ihrer Hauttuberkulose noch klinisch an einer anderen tuberkulösen Organerkrankung leiden. Wir beschränken uns auf den selbstverständlichen Hinweis, daß diese stets der für sie jeweils indizierten Therapie zugeführt werden müssen.

Da wir aber oben gesehen haben, daß bei näherem Nachforschen sich in grundsätzlich allen Fällen von Hauttuberkulose das Lymphdrüsensystem als miterkrankt oder, besser gesagt, als erkrankt herausstellt, daß sich meist erkrankte Drüsen am Mundboden, Hals, Kiefer und Nacken finden, und daß Hilus- und Bronchialdrüsen grundsätzlich mehr Tuberkuloseveränderungen aufweisen, als der Norm entspricht, so haben wir unser Augenmerk besonders auf diesen Punkt zu richten.

Außer der allgemeinen Behandlung, auf die wir noch zu sprechen kommen, haben wir zur Beeinflussung dieser Tuberkulosedrüsen ein ganz hervorragendes Mittel: *Die Röntgenstrahlen.* Was die Dosis anbetrifft, möchten wir vorausschicken, daß auch wir den Begriff der Tuberkulosedosis ebensowenig anerkennen können wie den einer Carcinomdosis; denn die Variabilität des Verhaltens solcher Tumoren läßt dies gar nicht zu. Bei der Tuberkulose jedenfalls muß sich die Dosis ganz nach dem biologischen Verhalten des Herdes selbst und des Patienten richten, gleich wie bei anderen Erkrankungen. Wir möchten sie daher in ihrer Eigenschaft, einen biologischen Reiz zu setzen, mit dem Alttuberkulin vergleichen. Je größer die Neigung zur Bindegewebsbildung vorhanden ist, d. h. je weiter fortgeschritten ein tuberkulöser Prozeß zu einer Spontanheilung neigt, eine um so größere Dosis verträgt er und ist für ihn angezeigt. Wir müssen also nach Möglichkeit feststellen, in welchem Ausheilungszustand sich die zu bestrahlenden Drüsen befinden. Bei den mehr oberflächlich sitzenden Drüsen ist das durch die Palpation möglich: je weicher, um so weniger ausgeheilt, und um so geringere Dosen sind notwendig und umgekehrt. Bei den Hilusdrüsen aber

müssen wir uns auf das Röntgenbild verlassen; je weicher und weniger circumskript die Schatten sind, um so weniger ausgeheilt sind die entsprechenden Drüsen anzusprechen. Im übrigen glauben wir, daß die Differenzierung des Ausheilungsstadiums bei den in Frage kommenden Drüsen nicht von so übermäßig großer Wichtigkeit ist; denn wir haben beobachtet, daß sie ziemlich weit ausgeheilt sind und deshalb mit verhältnismäßig großen Dosen behandelt werden müssen. Den Hauptwert legen wir bei unseren Untersuchungen vielmehr darauf, daß wir diesen Drüsen überhaupt unsere Aufmerksamkeit zuwenden und sie unschädlich machen müssen.

Wir kommen nun zu einem Tuberkuloseheilmittel, das im Laufe der letzten 30 Jahre viel umstritten, viel überschätzt und viel unterschätzt worden ist, dessen Wirkungsweise auch heute noch nicht ganz klar übersehen wird, dessen therapeutischer Effekt jedoch heute grundsätzlich nicht mehr bestritten werden kann; das ist das *Tuberkulin*. Die spezifische Therapie nimmt eine Zwischenstufe zwischen der Lokal- und Allgemeinbehandlung ein; sie wirkt in doppelter Beziehung: sowohl direkt auf den Herd selbst als auch allgemein durch Hebung der gesamten Abwehrkraft gegen die Tuberkulose.

Die oben geschilderten Versuche mit Alttuberkulin gaben uns auch Gelegenheit, die Tuberkulinwirkung an den Tuberkuloseherden selbst zu beobachten.

Schon durch sehr kleine Alttuberkulindosen wurden kräftige Herdreaktionen hervorgerufen, die sich in der bekannten Infiltration, der hyperämischen Rötung und Schwellung des Herdes und seiner Umgebung äußerten. Entsprechend der relativen Gutartigkeit der Hauttuberkulose und auch entsprechend der histologisch begründeten, mechanischen Widerstandskraft der Haut konnten wir feststellen, daß die Gefahr der bei der Lungenphthise so gefürchteten *uneindämmbaren Herdreaktion* gering ist oder nicht besteht. Im Gegenteil, wir sahen ebenso wie z. B. bei den gutartigen, cirrhotischen Lungenphthisen gerade nach kräftiger Herdreaktion den besten therapeutischen Effekt.

Die von den Tuberkelbacillen erzeugten Toxine beschränken sich nicht allein auf den Tuberkuloseherd, sondern umgeben diesen in mehr oder weniger weitem Umkreise. So wird die von den Tuberkeltoxinen durchtränkte Randzone in seiner eigenen Widerstandskraft geschwächt.

Der den eigentlichen Herd für gewöhnlich umgebende Entzündungshof entspricht ungefähr, allerdings nicht genau, dieser toxindurchtränkten Zone; die Entzündung muß als der Ausdruck des Kampfes gegen diese Toxine aufgefaßt werden; sie ist um so stärker, je mehr Toxin in der Randzone enthalten ist. (Nur der Zustand der negativen Anergie macht davon eine Ausnahme.) Bei der Herdreaktion haben wir eine verstärkte Entzündung, welche wir als Folge der Affinität

des injizierten Toxins zu dem im Krankheitsherd enthaltenen Toxin auffassen müssen. Es ist dies der Ausdruck des vermehrten biologischen Kampfes in und am Herd.

Nun beobachten wir mit einer gewissen Regelmäßigkeit während der Tuberkulinkur, oft innerhalb weniger Wochen, fast immer nach wenigen Monaten ein auffallendes Zurückgehen der Infiltration — *der perifokalen Entzündungen, Neißer*. Wir möchten diese Erscheinung folgendermaßen deuten: Infolge der Übungstherapie durch die künstliche Einverleibung von Tuberkulin ist die Fähigkeit, Toxine abzubauen, oder die Produktion von Antikörpern im Tuberkuloseherd und in seiner Umgebung weitgehend gesteigert. Die von den Bazillen der Tuberkuloseherde als Schutzwall und zur Vorbereitung eines gelegentlich neuen Angriffes entsandten Toxine können jetzt mühelos abgebaut werden ohne großen sichtbaren Kampf, d. h. ohne die augenfälligen Erscheinungen einer starken Entzündung; der Herd wird gewissermaßen seines Schutzwalles beraubt und ist nun leichter angreifbar; unterliegt aber nie restlos.

Obgleich wir den Herd sozusagen auf sich selbst beschränkt haben, sind wir aber immer noch von der tatsächlichen Heilung recht weit entfernt; denn wir sahen, wie hinreichend bekannt, daß der eigentliche Herd, trotzdem die perifokale Entzündung zurückgegangen war, sich auch durch weitere Einspritzungen nicht mehr änderte. Rein theoretisch müßte man annehmen, daß auch die Herde selbst allein mit Tuberkulin allmählich zu bindegewebiger Umwandlung gebracht werden können. Wir haben keinen solchen Fall beobachten können und vielleicht auch nicht ausreichend lange allein mit Alttuberkulin weiterbehandelt, da wir schon aus äußeren Gründen die viel rascher zum Ziel führenden lokalen Behandlungsmethoden durchführen mußten. Diese Hartnäckigkeit der Restherde gibt in vieler Beziehung zu denken, besonders auf dem Gebiet der Lungenphthise; bei ihr hat ja der Diagnostiker einen noch viel schwereren Stand insofern, als in der Lunge lokalisierte Herde nur indirekt sichtbar oder bemerkbar werden. Und wenn wir z. B. das Zurückgehen einer Dämpfung und das der Norm Ähnlicherwerden des Atemgeräusches, das Kleinerwerden der Verschattungen auf dem Röntgenbilde nach der Bestrahlung oder sonstigen Reizen feststellen und glauben, damit einen gewaltigen therapeutischen Effekt buchen zu dürfen, so müssen wir uns unsere entsprechende Beobachtung bei der Hauttuberkulose ins Gedächtnis zurückrufen und vor allzugroßem Optimismus warnen; denn wir halten es jetzt für wahrscheinlich, daß es sich dabei häufig um nichts anderes handelt als um eben das Zurückgehen der perifokalen Entzündungen, während die eigentlichen Tuberkuloseherde selbst noch keineswegs in Vernarbung übergegangen sind und noch kräftiger Unterstützung bedürfen. Wenn

wir die Heilungsvorgänge beim Lupus als analog annehmen dürfen, müßten wir sogar annehmen, daß wir trotz des so auffälligen Zurückgehens der durch die physikalischen Untersuchungsmethoden nachweisbaren Krankheitserscheinung noch recht weit von der tatsächlichen Heilung entfernt sein können. Wir werden uns in solchen Fällen nur auf das biologische Verhalten des betreffenden Kranken verlassen dürfen, und hierauf müssen wir dann auch die Indikation für den weiteren Heilplan stellen.

Obgleich also die lokale therapeutische Wirkung des Tuberkulins am Herd eine relativ beschränkte ist, glauben wir mit *Neisser* doch in ihr eine durchaus erwünschte Unterstützung der sonstigen lokalen Therapie zu besitzen, so daß das Tuberkulin schon um dieser Wirkung willen seinen Platz in der Bekämpfung der Hauttuberkulose behaupten wird. Genau so, wie wir beim Lupus auf Alttuberkulinbehandlung sichtbare Beeinflussung auf der Haut sahen, dürfen wir auch eine solche unsichtbare bei Drüsenerkrankungen usw. erwarten.

Die Wirksamkeit des Alttuberkulins auf den Gesamtorganismus stellt einfach eine Übungstherapie dar. Das künstlich einverleibte Antigen setzt einen spezifischen Reiz, der durch Antikörperbildung von seiten des Körpers beantwortet wird. Durch langsame Gewöhnung eines Organismus, d. h. durch allmähliche Dosensteigerung wird mit dieser künstlich zugeführten Noxe eine Leistungssteigerung erzielt, die einen erhöhten Schutz gegen die Infektion gewährt. Der Zweck dieses Behandlungsweges ist die Erreichung und Erhaltung einer so gesteigerten Abwehr.

Die Art der Applikation ist letzten Endes gleichgültig. Da aus äußeren Gründen die Injektionskurven oft bald abgesetzt werden mußten, bedienten wir uns der Methode nach *Petruschky*. Es ist hier nicht der Ort, die Wirksamkeit der Percutanmethode zu erörtern — wir verweisen auf die ausgiebige Literatur: *Petruschky, Großmann, v. Hajek* —. Wir haben uns ihrer bedient und glauben mit Erfolg. Nach Beendigung jeder Lokal- und Tuberkulin-Injektionsbehandlung wurde Patient mit dem Liniment. Petruschky compos. versehen und in den Behandlungsintervallen zum Zwecke der vollen *Wacherhaltung seiner Durchseuchungsresistenz* mit diesen Einreibungen weiterbehandelt. Bei sorgfältiger Temperatur- und Allgemeinkontrolle stiegen wir im Gegensatz zur Lungenphthise rasch mit der Dosis an, da wir uneindämmbare Herdreaktionen nach obigen Erfahrungen nicht zu befürchten brauchten. Der Vorzug der Methode, die zu Hause allein durchgeführt werden kann, ist genügend evident. Ob sie der Alttuberkulin-Injektionskur an Wirksamkeit völlig gleich kommt, ist kaum anzunehmen. Die Allgemeinreaktion aber und das lange Vorhalten des therapeutischen Effektes waren uns ein genügender Beweis ihrer Zweckmäßigkeit.

Zusammenfassung.

1. Den Ergebnissen der neueren Forschung auf dem Gebiete der Tuberkulose, insbesondere der heutigen Auffassung von ihrer *Pathogenese* und ihren *pathologisch-biologischen Verhältnissen* (*Petruschky*, *Ranke*, *v. Hajek*) ist auch für die Beurteilung der Hauttuberkulose Rechnung zu tragen.

2. Unsere, an 112 Kranken durchgeführten Untersuchungen ergaben folgendes:

a) Laut Anamnese hatte in 59% aller Fälle bereits *vor* dem Entstehen der Hauttuberkulose eine *Generalisation* stattgefunden:
 49% Tuberkuloselymphome;
 17 Personen Tuberkulose sonstiger Organe;
 9,8% Tuberkuloselymphome + Tuberkulose anderer Organe gleichzeitig.

b) *Nachweislich endogen* war der Infektionsweg in 53,3% unserer Fälle.
 17% hämatogen;
 5% fraglich, ob hämatogen oder lymphogen;
 28,6% nach Durchbruch oder Operation einer Tuberkulosedrüse;
 2,7% „über“ einer Drüse.

c) *Nachweislich* waren 71,5% aller Kranken *vor* dem Entstehen der Hauttuberkulose *tuberkulös erkrankt.*
 59% Siehe 2 a.
 12,5% hämatogen entstandene Hauttuberkulosen, bei denen vor Auftreten der Hautaffektion keine Tuberkuloselymphome beobachtet waren.

d) Klinisch fanden wir so gut wie bei *allen* Fällen die *Lymphdrüsen* der Hals- und Mundbodengegend *tuberkulös erkrankt.*

e) Die *Röntgenuntersuchung* ergab bei so gut wie allen Fällen eine über die Norm hinausgehende Erkrankung der *Hilus- und Bronchialdrüsen.*

f) Neben dieser Tuberkuloseerkrankung des Lymphdrüsenapparates hatten:
 41% der Fälle *während* des Verlaufs ihrer Hauttuberkulose an einer *Tuberkulose sonstiger Organe* gelitten.
 29,5% davon waren Tuberkulosen des 2. Stadiums *Rankes.*
 11,5% Lungenphthisen.

g) Der Verlauf *sicher exogen* entstandener Hauttuberkulose ist wohl charakterisiert und von den übrigen Hauttuberkuloseformen *abweichend.*
 Leichentuberkel;
 Circumcisionstuberkulose.

Aus unseren geschilderten Beobachtungen ziehen wir folgende Schlüsse:

1. Abgesehen von ganz bestimmten Ausnahmen ist der Infektionsweg bei den Hauttuberkulösen endogener Natur.

2. Die Hauttuberkulose ist keine selbständig für sich allein bestehende Dermatose, sondern sie steht regelmäßig in unmittelbarem Zusammenhang mit sonstigen tuberkulösen Organerkrankungen. Das Schicksal einer Hauttuberkulose wird nicht von dieser allein entschieden, sondern ebensosehr von dem histologischen Verhalten der zugleich mit ihr tuberkulosekranken Organe, insonderheit der Drüsen; denn diese sind ebensosehr mitbestimmend für die immunbiologische Kampfkraft des Gesamtorganismus wie die Hautherde.

Die mit Alttuberkulin durchgeführte *immunbiologische Entwicklungsdiagnose* im Sinne *v. Hajeks* hatte folgendes Ergebnis:

1. Der Reaktionstypus entsprach teils dem von *Ranke* und *v. Hajek* und anderen beschriebenen zweiten, teils dem dritten allergischem Stadium, teils stand er zwischen beiden.

Stadium 2 ist charakterisiert durch stark im Vordergrund stehende *Stichreaktionen*, durch *humorale* Allgemeinreaktionen sowie durch eine gewisse *Ungeregeltheit* im Reaktionsablauf.

Stadium 3 ist charakterisiert durch *Zurücktreten der Stichreaktionen* sowie durch *Allgemein-* und *Fieberreaktionen*, die in gesetz- und regelmäßiger *Abhängigkeit* von dem *Verhältnis von Antigenmenge zur Schwere der Erkrankung* stehen. *Wir ersehen hieraus, daß die Hauttuberkulose in ihrem Beginn dem 2. Stadium Rankes* (generalisierte Phthise) *angehört und in ihrem Verlauf früher oder später in das 3. Stadium übergeht oder übergehen kann.* (Isolierte Phthise.)

2. Je weiter ausgeheilt ein Fall oder je stärker die Neigung eines Falles zur Abheilung war, um so größere Antigenmengen wurden ohne starke Reaktion abgebaut. Je ausgedehnter dagegen eine Erkrankung war, je weniger Neigung zur Abheilung ein Fall zeigte, bei um so kleineren Antigenmengen war die Abbaufähigkeit erschöpft.

Die Fähigkeit des Hauttuberkulösen Alttuberkulin abzubauen, ist der Maßstab für die Größe der Kampfkraft des Organismus gegen die Tuberkulose und für den Stand des biologischen Kampfes. (Bestätigung der *v. Hajek*schen These.)

Die Therapie der Hauttuberkulose darf sich nicht auf die Lokalbehandlung des Hautherdes beschränken; denn eine solche würde nicht viel mehr als eine *symptomatische* Therapie darstellen. Die *kausale* Therapie muß auf folgende 3 Angriffspunkte eingestellt werden:

1. Lokaltherapie des *Hautherdes* selbst;
2. Lokaltherapie der *sonstigen Tuberkuloseherde* des Organismus;
3. *Allgemeintherapie* zur Hebung der allgemeinen Abwehrkraft des Organismus gegen die Tuberkulose.

Jede dieser 3 Maßnahmen unterstützt *jede* der beiden übrigen, und *keine* kann für sich alleinstehend zum Ziele führen.

Nachfolgende Punkte seien besonders hervorgehoben:

a) Da das souveräne Mittel zur Behandlung der Tuberkuloselymphome die *Röntgentherapie* ist, werden dieser in jedem Fall von Hauttuberkulose *die Drüsen der Halsgegend* und *die Hilusdrüsen* zugeführt.

b) *Alle* Fälle von Hauttuberkulose werden durch *spezifische* Therapie einer immunbiologischen Übungstherapie unterworfen, deren Zweck teils direkte und indirekte therapeutische Lokalwirkung, teils Prophylaxe von Rezidiven ist. Da aus äußeren Gründen die subcutane Alttuberkulinbehandlung oft nicht durchführbar ist, wird die *Percutantherapie nach Petruschky*, und zwar meist unter ziemlich rascher Dosensteigerung bevorzugt.

c) Der augenfälligste Effekt bei der spezifischen Therapie ist das regelmäßige *Zurückgehen der perifokalen Entzündung.*

(Aus der Städtischen Hautklinik Magdeburg [Direktor: Dr. *Lennhoff*].)

Ein Fall von corymbiformer Psoriasis*).

Von

Dr. Hans Kagelmann,
Assistenzarzt der Klinik.

Mit 1 Textabbildung.

(Eingegangen am 18. August 1923.)

In unsere Klinik kam am 14. X. 1922 ein an Psoriasis leidender Patient zur Behandlung, bei dem folgender Befund erhoben wurde:

Der 56 jährige Mann, Schankwirt von Beruf, ist in wohlgenährtem Zustande. In seiner Familie sind keine Hautkrankheiten bekannt. Er selbst hat vor 8 Jahren zum ersten Male an Psoriasis der Kopfhaut gelitten, jetzt besteht die Erkrankung von neuem seit etwa 1 Jahre.

Die Haut des behaarten Kopfes wird zum größten Teil von diffusen Psoriasisherden eingenommen. Auf der Haut der Extremitäten und des Stammes sind einige nummuläre Efflorescenzen unregelmäßig verstreut.

Neben diesen Herden verdienen einige andere ihrer Anordnung wegen besondere Beachtung: Auf der rechten Seite des Rückens befindet sich eine Plaque von reichlich Handflächengröße, und um diesen Herd herum sind in einer handbreiten Zone zahlreiche kleine, meist linsengroße Efflorescenzen ausgesprengt, die später teilweise zu größeren Flächen konfluierten. Die gleiche Anordnung findet sich bei einem handtellergroßen Herde an der Außenseite des linken Oberschenkels und bei einem etwas kleineren an der Bauchhaut. Der Kranz der umgebenden Psoriasisefflorescenzen hat bei diesen beiden Herden die Breite von 2 bzw. 3 Querfingern. — Ein Herd dicht oberhalb der linken Kniekehle zeigt noch eine weitere Besonderheit: Zwischen der handtellergroßen zentralen Plaque und den umgebenden kleinen Efflorescenzen befindet sich eine Zone, die vollkommen frei von Psoriasis ist. An seiner breitesten Stelle hat dieser Ring eine Breite von 3 cm, an der schmalsten ist er 1 cm breit. Nur in einem Bezirk von geringer Ausdehnung reichen die ausgesprengten Efflorescenzen der Umgebung bis an die Peripherie der zentralen Plaque heran.

Aus dem beigefügten Lichtbild ist die eben beschriebene Anordnung ersichtlich.

Die Herde heilten im wesentlichen auf Hydrarg. jodat. flav. mit gelbbrauner Pigmentierung ab. Wir wandten es, wie wir es in unserer Klinik seit $2^1/_2$ Jahren meistens getan haben, in Pillenform an und verabreichten 3 mal täglich 0,015 g des Medikamentes. Nachdem die Herde fast vollkommen abgeheilt waren, zeigte sich ein Rezidiv, das jetzt, nach 5 Monaten, in nummulärer Form besteht; dabei ist die gelbbraune Pigmentierung der ursprünglichen Herde noch deutlich zu sehen.

*) Vorgestellt in der Medizin. Gesellschaft Magdeburg; Referat in der Klin. Wochenschr. 1922, Nr. 51.

Die Aussprengung kleiner Efflorescenzen in der Umgebung eines zentralen Herdes weist bei einer Hauterkrankung auf ihren infektiösen Charakter und auf lokale Immunisierungs- und Umstimmungsverhältnisse bei ihr hin, wie das erst jüngst von *M. Jeßner**) betont wurde. Die vorliegende Beobachtung corymbiform angeordneter Herde, insbesondere die Ausbildung einer psoriasisfreien Zone bei dem Herd in der Kniekehle, kann daher in dem Sinne gedeutet werden, daß es sich auch bei der Psoriasis um eine Infektionskrankheit handelt. Da unseres Wissens eine corymbiforme Anordnung mit Ausbildung einer Immunitätszone bei Psoriasis bisher nicht beschrieben worden ist, so wird man annehmen dürfen, daß diese Erscheinungsform der Psoriasis, auch wenn die Aufmerksamkeit darauf gerichtet ist, gewiß recht selten vorkommt. Außerdem müßte man, wenn man sich auf den Boden unserer Anschauung stellt, die corymbiforme Anordnungsweise auf lokale Immunisierungsverhältnisse hin, annehmen, daß diese auch bei dem einzelnen Patienten wechseln, da der Patient später nur das Bild der gewöhnlichen nummulären Psoriasis bot.



*) Experimentelle und histologische Studien über Hautsporotrichose an Ratten. Arch. f. Dermatol. u. Syphilis **144**, Heft 1.

(Aus der Universitätsklinik für Haut- und Geschlechtskrankheiten in Budapest [Vorstand: Prof. Dr. *L. A. Nékám*].)

Über die Zentralkörper der menschlichen Talgdrüsenzellen.

Von

Dr. Nikolaus Melczer,
Assistent.

Mit 6 Textabbildungen.

(Eingegangen am 2. Juni 1923.)

Die Anwesenheit des Mikrozentrums in den verschiedensten Gewebs- und Organzellen wurde in den letzten Dezennien des vorigen Jahrhunderts besonders durch die Arbeiten *Zimmermanns* bekannt. In den menschlichen Talgdrüsenzellen konnte er aber das Mikrozentrum mit der Methode *Heidenhains* trotz eifrigen Bestrebens nicht darstellen.

Seither beschäftigte sich kein Forscher mit diesem Thema, so daß die Frage, ob die Talgdrüsenzellen ein Mikrozentrum besitzen und, wenn ja, wie dieses aussieht, bis auf den heutigen Tag offensteht.

Zur Lösung und zum Studium dieser Frage wurden Hautschnitte aus der Achsel-, Oberarm- und Oberschenkelgegend eines gesunden Individuums verfertigt. Zur Fixierung bewährte sich nach unserer Erfahrung am besten: der Sublimatalkohol nach *Apáthy*, weiter verschiedene chromsalzhaltige Fixierlösungen (*Regaud*, *Altmann*, *Kopsch*). Auch die 10 proz. Formaldehydlösung war sehr gut brauchbar.

Aus den in Paraffin-Celloidin eingebetteten Hautstücken wurden 2—3 μ dicke Schnitte verfertigt. Zur Färbung diente das zur Darstellung des Mikrozentrums besonders geeignete Bordeauxrot-Eisenhämatoxylin bzw. Natrium sulfalizarinicum-Eisenhämatoxylin nach *Heidenhain*, weiter das Eisenalizarin-Kristallviolett oder Toluidinblau nach *Benda*.

Zur Färbung nach *Rio del Hortega* wurden aus den in 10 proz. Formalin 5—15 Tage lang fixierten Stücken 6—8 μ dicke Schnitte auf dem *Krause*schen Gefrierzylinder verfertigt und diese nach der Originalvorschrift mit Tanninsilber gefärbt.

Bei Durchsuchung der nach verschiedenen Methoden gefärbten Schnitte ist es uns gelungen, das Mikrozentrum in den meisten Talgdrüsenzellen darzustellen.

In den zweierlei Zellen der Talgdrüsen ist die Lage des Cytozentrums, abgesehen von den Übergangsformen, verschieden. Das Cytozentrum der Mutterzellen (Abb. 1, 2), die zur Ergänzung der zugrunde gegangenen Drüsenzellen dienen, liegt in der Regel an der äußeren Zone des Zellplasmas, seltener in der Nähe des Kernes; dagegen weist das Zentralkörperchen der in fettiger Umwandlung befindlichen Zellen ausgesprochen zentrale Lage auf. (Abb. 5, 6).



Abb. 1. Abb. 2.

Bekanntlich zerfällt die Talgdrüsenzelle nach Aufspeicherung der Fette und Lipoide. Somit geht die Sekretproduktion der Talgdrüsen mit dem Zerfall der Zellen Hand in Hand.

Auch in den verschiedensten Phasen der Zelldegeneration und des Zellzerfalls konnten wir — obzwar viel seltener — das Mikrozentrum darstellen.

Wie durch die Arbeiten *Zimmermanns* und *Heidenhains* bekannt, konnten die beiden Forscher Zentralkörperchen in den, der Talgdrüse

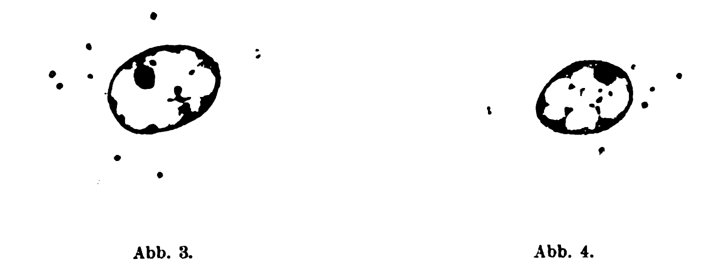


Abb. 3. Abb. 4.

ähnlich gebauten schleimproduzierenden Drüsenzellen, weiter in den Becherzellen, dann in den Epithelzellen der Magengrübchen nachweisen. Es liegt in dem verschleimten Plasma, also in einer augenscheinlich toten Masse. In Wirklichkeit ist es aber auch in diesen Gewebszellen, ähnlich wie bei den Talgdrüsenzellen, im Zentrum des mit Sekreten gefüllten Plasmanetzes zu finden. (Abb. 3).

Das in den wabig gebauten Drüsenzellen des Menschen liegende Cytozentrum weist zwei Hauptbestandteile auf. Das sind die Sphära und die Centriolen. Die erstere umgibt die mit Bordeauxrot oder mit

Sulfalizarin gefärbten Centriolen mit einem gut sichtbaren lichten Hofe, und sie besteht aus schwächer oder stärker färbbaren Plasmateilchen.

In einzelnen Zellen konnten wir außer diesen zwei Hauptbestandteilen auch das Centrolinin zur Darstellung bringen (Abb. 4), das bekanntlich ein mit Bordeauxrot besser färbbares, zwischen den Centriolen brückenartig ausgespanntes Umwandlungsprodukt der Sphära darstellt. Dagegen ist uns das Auffinden des in den Keimdrüsen oder in den weißen Blutzellen der Vertebraten fast immer sichtbaren dritten Hauptbestandteils des Cytozentrums, die sogenannte Astrosphära, nicht gelungen.

Die Zahl der Centriolen in den Talgdrüsenzellen ist variabel. Unter den 360 Talgdrüsenzellen, in welchen das Cytozentrum scharf gefärbt war, wurde in 63% der Fälle bloß ein teils größeres, teils kleineres



Abb. 5. Abb. 6.

Centriol gefunden (Abb. 2), und hauptsächlich in den peripheren Mutterzellen und in den im Beginn der Sekretproduktion stehenden Tochterzellen. Von diesen Centriolen entstanden die größeren wahrscheinlich durch Zusammenfließen zweier Centriolen, wie dies auch *Heidenhain* fand.

Viel seltener (34%) wurden Zellen gefunden, in deren Sphära ein scharf gefärbtes Dicentriolum sichtbar war (Abb. 1, 3, 4, 5); endlich ist ein regelmäßig oder regellos liegendes Tricentriolum zu sehen. (Abb. 6),

Für das Mikrozentrum der menschlichen Talgdrüsenzellen ist charakteristisch, daß die Form und Größe der Centriolen unabhängig ist von der Färbetechnik. Das kugelige Centriolum kann gedellt, eckig oder auch stäbchenförmig sein. Was die Größe anbelangt, weichen sie in 97% voneinander ab. In den mit Bi- und Tricentriolen versehenen Zellen konnte ich endlich in 27% der Fälle eine zwischen zwei stäbchenförmigen Centriolen ausgespannte, stark entwickelte Centrolininbrücke, sogenannte *Heidenhain*sche Centrodesmosis sehen.

Nach alldem besitzen auch die Talgdrüsenzellen des menschlichen Körpers Zentralkörperchen. Diese liegen in den peripher gelegenen

Mutterzellen oberflächlich an der äußeren Seite des Plasmas oder neben dem Kerne. Sollten schon Fette und Lipoide in dem Plasma aufgespeichert sein, so liegen die Zentralkörperchen in der Regel in irgendeinem Knotenpunkt des schaumigen Plasmanetzes. Das Cytozentrum besteht auch in diesen Zellen aus Sphära und Centriolen. Astrosphära sahen wir in keinem einzigen Falle.

Die Zahl der Centriolen können 1, 2 oder 3 sein, ihre Größe ist verschieden, ihre Form kann rund, gedellt, oval oder stäbchenförmig sein.

Literatur.

Heidenhain, M. (1896), Noch einmal über die Darstellung der Zentralkörper durch Eisenhämatoxylin nebst einigen allgemeinen Bemerkungen über die Hämatoxylinfarben. Zeitschr. f. wiss. Mikroskopie **13**, 186. — *Heidenhain, M.* (1907), Plasma und Zelle. 1. Abt. 1. Lief. Jena. — *Hortega, P. del Rio* (1916), Estudios sobre el centrosoma de las células nerviosas y neuróglicas de los vertebrados, en sus formas normal y anormales. Trab. Labor. Invest. Univ. Madrid, t. 14, 1916, fasc. 1, 2, S. 117—153 m. — *Hortega, P. del Rio* (1916), Contribution à l'étude de l'histopathologie de la nevroglie etc. Trab. Labor. Invest. Biol. Univ. Madrid, t. 14, fasc. 1, 2. 1916, S. 1—34. — *Zimmermann, K. W.* (1898), Beiträge zur Kenntnis einiger Drüsen und Epithelien. Arch. f. mikroskop. Anat. **52**, 552—706.

Zur Erklärung der Abbildungen.

Talgdrüsenzellen aus der Achselgegend. Fixierung nach Apáthy, Färbung: Eisenhämatoxylin. Zeiß Apochr. 2 mm. Comp.-Ocular 12. Tub. 160 mm. Zeichnung mit *Abbé*schem Zeichenapparat.

1. Talgdrüsenzelle mit beginnender Sekretproduktion. Zentralkörper an der äußeren Zone des Plasmas. Sphära mit 2 Centriolen. Links Plastosomen.
2. Zelle aus derselben Schnitthöhe. Sphära mit einem unregelmäßigen, größerem Centriolum.
3. Sphära mit stäbchenförmigen Centriolen.
4. Dicentriolum mit ausgesprochener Centrodesmosis.
5. Sphära mit Centriolen von verschiedener Form.
6. Tricentriolum.

(Aus dem pharmakognostischen Universitätsinstitute [Vorstand: Prof. Dr. *R. Wasicky*], dem Universitätsinstitute für medizinische Chemie [Vorstand: Prof. Dr. *E. Fromm*] und der II. Abteilung für Haut- und Geschlechtskrankheiten des Allgemeinen Krankenhauses in Wien [Vorstand: Prof. Dr. *S. Ehrmann*].)

Spezifisch-unspezifische Quecksilbertherapie der Lues.
Experimentelle und klinisch-experimentelle Untersuchungen.

Von

Dr. Stefan Robert Brünauer,
Assistenten der Abteilung.

(Eingegangen am 21. August 1923.)

Mit dem Ausbau der physikalisch-chemischen bzw. kolloid-chemischen Untersuchungsmethoden, mit der zunehmenden Erkenntnis, daß ein Großteil alles physiologischen und pathologischen Geschehens im Organismus auf physikalisch-chemischen und kolloid-chemischen Vorgängen beruht, verdichtet sich auch die Anschauung immer mehr, daß auch bei der therapeutischen Beeinflussung von Krankheitsvorgängen eben diese Prozesse eine nicht unwesentliche Rolle spielen, so insbesondere bei der unspezifischen Therapie. Es hat sich aber auch gezeigt, daß auch Medikamente, deren Wirkung lange Zeit als eine vorwiegend spezifische angesehen worden war, auf diese Weise eine unspezifische Wirkung entfalten können; *Buschke* und *Sklarz* haben erst jüngst darauf hingewiesen, daß die unspezifische Wirkung des Quecksilbers — die verschiedenen Anschauungen über die Wirksamkeit des Quecksilbers bei der Luesbehandlung wurden anderen Ortes besprochen — in der Auslösung physikalisch-chemischer Vorgänge, in der Beeinflussung des kolloidchemischen Zustandes des Gesamtorganismus zu erblicken ist. Da erscheint es nun vielleicht nicht uninteressant, über experimentelle und klinisch-experimentelle Untersuchungsergebnisse mit einem neuartigen Quecksilberpräparat zu berichten, das nach Angabe von Dr. *A.* und *E. Sagi* in dem wissenschaftlichen Laboratorium der Chemosanwerke in Wien dargestellt, an der Abteilung meines Chefs, Professor *Ehrmann*, seit nunmehr 2 Jahren in Verwendung steht und welches durch gewisse Eigenschaften, die näher besprochen werden sollen, außerordentlich auffallend erschien. Dieses Präparat, Diphasol genannt, stellt eine klare, hellgelbe, leicht bewegliche, neutral reagierende Flüssigkeit mit einem Gehalt von 5% Quecksilber dar; seiner Natur nach ist es die wässerige Lösung einer organischen,

und zwar komplexen Quecksilberverbindung. Diese komplexen Quecksilberverbindungen, von denen noch später die Rede sein soll, unterscheiden sich sowohl pharmakologisch wie auch chemisch von den nichtkomplexen dadurch, daß das Merkur hier festgebunden ist, die üblichen Quecksilberionenreaktionen daher nicht oder erst bei längerer Einwirkung der betreffenden Reagentien eintreten; die Ammonsulfidreaktion — nach *Müller*, *Schoeller* und *Schrauth* ein Maß für die Festigkeit der Bindung des Quecksilbers am Kohlenstoff — tritt denn auch beim Kochen oder bei Einwirkung in der Kälte erst nach einiger Zeit auf. Die Darstellung des Diphasols beruht darauf, daß, wie sich gezeigt hatte, die durch Merkurierung von Oxybenzoesulfosäuren unter bestimmten Bedingungen entstehenden Quecksilberverbindungen die Neigungen haben, zu gelatinieren. Diese Gele können durch Behandlung mit kleinen Mengen von geeigneten Salzen unmittelbar in eine klare, gelbliche Flüssigkeit von ziemlich hohem Quecksilbergehalt, in Diphasol, übergeführt werden. Dieses auffallenden Verhaltens wegen schien es nun unerläßlich, das genannte Präparat einer physikalisch-chemischen Untersuchung zu unterziehen in der Richtung, ob im Diphasol eine kolloidale oder eine echte Lösung vorliegt. Diese Untersuchungen wurden von Prof. *Wolfg. Ostwald* ausgeführt; über die Ergebnisse derselben soll dank dessen liebenswürdigem Entgegenkommen im folgenden, soweit es in den Rahmen dieser Abhandlung fällt, berichtet werden.

Während *Graham* 1861 die Krystalloide und Kolloide als „zwei verschiedene Welten der Materie" einander gegenübergestellt hatte, wissen wir dank den Forschungen der modernen Kolloidchemie heute, daß von den Suspensionen und Emulsionen unlöslicher Stoffe bis zu den echten Lösungen der Krystalloide eine vollkommene Übergangsreihe besteht, daß nicht wie früher von kolloiden Stoffen oder Stoffgruppen gesprochen werden kann, sondern daß der kolloide Zustand von einigen wenigen Fällen, in welchen er durch große Komplexität der chemischen Konstitution bedingt ist, wie bei den Eiweißkörpern, den sogenannten Eu- oder Biokolloiden, nicht als Stoffeigentümlichkeit, sondern als physikalisch-chemischer Zwischenzustand angesehen werden muß, der bei Stoffen auftreten kann, die gut krystallisieren, einfach zusammengesetzt sind und typische molekulardisperse Lösungen ergeben können. In vielen solchen Fällen bildet der kolloide Zustand gleichsam nur ein Durchgangsstadium, besonders dann, wenn diese Verbindungen einerseits stark zu Übersättigungen neigen, andererseits eine geringe Krystallisationsgeschwindigkeit aufweisen (*Ostwald*). Die Unterscheidung, ob eine echte oder eine kolloide Lösung vorliegt, bringt in solchen Fällen die Dispersoidanalyse, und diese ergab, wie die Untersuchungen *Wo. Ostwalds* bezeigen, daß Diphasollösungen sehr gut in 2,5% Gelatinegel hineindiffundieren, mit Kolloidum ausgegossene Dialysierhülsen, sowie Ultrafilter nach *Wo. Ostwald* glatt durchlaufen; Diphasollösungen gehen also schnell durch alle Arten von Membranen hindurch, ähnlich schnell wie Harnstoff oder Zucker, sie besitzen, physikalisch-chemisch gesprochen, eine sehr große Beweglichkeit, und zwar auch in kolloiden Medien, wie in Gallerten und Membranen. Vielleicht ist diese Eigenschaft nicht ohne Bedeutung hinsichtlich der therapeutischen Wirksamkeit. In optischer Hinsicht

zeigten Diphasollösungen wohl einen schwachen Tyndallkegel, allein das ultramikroskopische Bild ließ nur vereinzelte, relativ große Teilchen auf einem völlig dunklen Gesichtsfelde erkennen, ergab also einen negativen Befund. Die Messung der Oberflächenspannung mittels eines Stalagmometers, dessen Wasserwert 134 Tropfen betrug, ergab eine Tropfenzahl von 146, die Viscosität, gemessen mit einem Viscosimeter nach *Wo. Ostwald*, dessen Wasserwert 146,2 Sekunden war, 159,0 Sekunden, somit eine relative Viscosität gegen Wasser von 1,09. Koagulationsversuche mit Neutralsalzlösungen ergaben, daß Niederschläge nicht von allen Salzen hervorgebracht wurden, was schon in den positiven Fällen auf eine chemische Reaktion hinwies; weitere Versuche ließen dann auch im Verein mit den anfänglich angestellten als Gesamtergebnis der Flockungsversuche erkennen, daß es sich hierbei nicht um eine kolloidchemische Flockung handelt, sondern daß die in gewissen Fällen gebildeten Niederschläge entweder von der Bildung von unlöslichen Komplexsalzen oder von gewöhnlichen Aussalzungswirkungen herrühren. Von besonderem Interesse waren die Ergebnisse der mikroskopischen Untersuchung des beim Eindampfen der Lösung entstehenden Niederschlags; es ergab sich dabei das Auftreten deutlicher, dünner, gebogener Nadeln oder fächerförmiger Krystallbüschel, zum Unterschied der breiten, stumpf abgeschnittenen Prismen der reinen Sulfosalicylsäure; es zeigte sich also, daß Diphasol selbst krystallisierbar ist, der krystallinische Rückstand war in Wasser wieder vollständig auflösbar. Hatten also einerseits die Diffusions-, Dialysier- und Ultrafiltrationsversuche auf den hohen Dispersitätsgrad des Diphasols und damit auf den offenbar molekulardispersen Charakter der Lösung hingewiesen, so sprachen weiterhin das negative Ultrabild, das Fehlen charakteristischer Oberflächenspannungs- und Viscositätserscheinungen, das Ergebnis der Flockungsuntersuchungen, noch mehr aber die Erscheinungen der Krystallisierbarkeit und Wiederauflösbarkeit des krystallinen Rückstandes in Wasser dafür, daß Diphasol in wässeriger Lösung keine kolloide sondern eine molekulardisperse Lösung ist. Was nun die bei der Darstellung des Diphasols geschilderten Auflösungsvorgänge betrifft, so handelt es sich nach der Ansicht *Wo. Ostwalds*, wenn man bei der Deutung dieser Erscheinungen die eben geschilderten Versuchsergebnisse berücksichtigt, nicht um eine *Peptisation*, d. h. Übergang von Gel in eine kolloide Lösung, sondern vielmehr um eine *Dissolution*, d. h. um einen direkten Übergang eines Gels in eine molekulardisperse, also echte Lösung, und zwar durch Komplexsalzbildung. Von großem Interesse erscheint es, wie *Wo. Ostwald* hervorhebt, daß dieser, übrigens nur wenig erforschte Vorgang auch anderweitig beobachtet wurde, so von *P. Pfeiffer*, der zeigen konnte, daß Aminosäuren und Polypeptide Neutralsalze addieren können, unter Steigerung der Löslichkeit des ganzen Komplexes. Ein experimenteller Nachweis, daß es sich tatsächlich um einen Dissolutionsvorgang handelt, konnte im Ultramikroskop erbracht werden. Ein mit Wasser versetztes Diphasol-Gel zeigte nämlich im Ultramikroskop große, stark glänzende Teilchen; auf Zusatz von ganz kleinen Mengen geeigneter Salze verschwanden diese fast momentan, ohne daß ein kolloides Zwischenstadium sich hätte beobachten lassen, das Gesichtsfeld wurde praktisch dunkel. Hervorzuheben wäre weiterhin, daß Diphasol, das übrigens mit Serum nicht ausflockt, unter Umständen wieder zurück in Gelform verwandelt werden kann; „ob solche Vorgänge im Plasma oder sonst im Organismus stattfinden und damit eine gewisse Fixierung des Diphasols herbeiführen können, erscheint keineswegs unmöglich“ (*Ostwald*).

Zusammenfassend ergab also die Dispersoidanalyse, daß die als Diphasol bezeichneten Lösungen gut diffundieren, dialysieren und ultrafiltrieren, ferner beim Eindampfen krystallisieren, dann aber bei

Wasserzusatz wieder löslich sind, dagegen durch Neutralsalze nicht oder nur ausnahmsweise geflockt werden, ein negatives Ultrabild ergeben, keine charakteristischen Oberflächenspannungs- und Viscositätserscheinungen zeigen, mithin als molekulardisperse, nicht aber als kolloide Lösungen, als Sole, anzusehen sind; es zeigte sich ferner, daß diese molekulardisperse Komplexsalzlösung mit Serum nicht ausflockt und unter Umständen wieder in ein Gel zurück verwandelt werden kann. Die Auflösung des Diphasol-Gel in Gegenwart von oben erwähnten Salzen ist ein Dissolutionsvorgang (Übergang von Gel in molekulardisperse Lösung), wobei molekulardisperse, echte lösliche Komplexsalze entstehen. —

Als komplexe Verbindungen bezeichnet man gewöhnlich solche, deren wässerige Lösungen zusammengesetzte, metallhaltige Ionen enthalten und daher die Reaktionen der Metallionen selbst nicht oder nur unvollkommen, erst nach längerdauernder Einwirkung eines Reagens geben. *Müller*, *Schöller* und *Schrauth* haben nun nachweisen können, daß die Giftwirkung derartig komplexer Quecksilberverbindungen einerseits als eine Wirkung des Gesamtmoleküls anzusehen ist — sie zeigten unter anderem auch entsprechend der pharmakologisch genügsam bekannten entgiftenden Wirkung der Sulfogruppen die relative Ungiftigkeit der Oxyquecksilbersulfosalicylsäure —, andererseits daß aber durch die Eigenwirkung der organischen Komponente auffallende Unterschiede gegenüber der typischen Quecksilbergiftwirkung nicht entstehen.

So zeigt sich auch in *toxikologischen* Versuchen mit Diphasol, die ich im pharmakologischen Institut der Wiener Universität (Dir. Prof. *R. Wasicky*) vorgenommen habe, daß, wie folgende Tabelle zeigt, bei der subakuten und chronischen Vergiftung die Versuchstiere infolge einer toxischen Enteritis und Nephritis zugrunde gingen, daß andererseits die Dosis tolerata und letalis bei dem vorliegenden Präparate — Diphasol entsteht, wie oben geschildert wurde, durch Mercurierung von Oxybenzoesulfosäuren — eine für Quecksilberverbindungen relativ hohe ist.

Müller, *Schöller* und *Schrauth* konnten aber auch nachweisen, daß die chronische Giftwirkung komplexer organischer Quecksilberverbindungen sich als eine Resultante aus der Ausscheidungsgeschwindigkeit und der Zersetzlichkeit der applizierten Präparate darstellt, wobei unter Zersetzlichkeit die Fähigkeit zu verstehen ist, das Quecksilber aus dem Kohlenstoffrest an den Organismus abzugeben. Aus diesem Grunde, aber auch um zu erfahren, wie lange überhaupt das Quecksilber nach einer einmaligen Diphasol-Injektion im Organismus kreist, seine Wirksamkeit in demselben entfalten kann, habe ich Ausscheidungsversuche angestellt und nach einer *einmaligen* Injektion von Diphasol die 24stündigen Urinmengen der Patienten durch je 30 Tage hindurch im Universitäts-Institut für medizinische Chemie (Dir. Prof. *E. Fromm*) einer qualitativen und quantitativen Untersuchung auf Quecksilber unterzogen.

Tabelle 1.

Prot. Nr.	Tiergattung	Applikations-Art	Tiergew. in Gramm	Hg-Dosis pro kg Körpergew.	Tod nach Tagen	Sektionsbefund Niere	Sektionsbefund Darm	Anmerkung
41	weiße Ratte	subkutan	135	20 mg	4	norm.	norm.	Kachexie
42	"	"	95	40 mg	lebt	"	"	
43	"	"	135	60 mg	lebt	"	"	
46	"	"	143	70 mg	3	Nephritis haem.	Enteritis haem.	Blutungen in die Serosa d. Magens u. Darms, Stauungsleber
47	"	"	140,5	80 mg	3	Nephritis haem.	Enteritis haem.	Blutungen in die Serosa d. Magens u. Darms, Stauungsleber
44	"	intravenös	122	10 mg	4	norm.	norm.	Kachexie
48	"	"	153,5	10 mg	lebt	"	"	
45	"	"	184	15 mg	lebt	"	"	
49	"	"	145	15 mg	lebt	"	"	
50	"	"	192	20 mg	lebt	"	"	
51	"	"	217	25 mg	7	Nephritis haem.	Enteritis haem.	Blutungen in die Serosa d. Magens u. Darms, Stauungsleber

Untersuchungen über die Ausscheidungsverhältnisse des Quecksilbers wurden in den letzten Jahren von verschiedenen Autoren angestellt, hier seien nur u. a. *Bürgi*, *Lomholt*, *Kronfeld*, *Hein*, *Winternitz*, *Ratner* erwähnt, welche sich derart über die Resorption des Quecksilbers orientieren wollten. Allein schon *Bürgi* hat darauf hingewiesen, daß das Hydrargyrum bei Injektionskuren nur zum Teil durch die Nieren ausgeschieden wird, *Kronfeld*, *Stein*, *Schneider*, *Riederer* und *Schuster* kamen zu dem Schlusse, daß mit den Faeces mindestens ebenso viel Quecksilber ausgeschieden wird als mit dem Harn, und *Döhring* verwarf deshalb die Urinuntersuchung zur Feststellung der Größe und Schnelligkeit der Resorption des Quecksilbers vollständig und wählte an ihrer Statt, wie es auch *Freund* und *Ullmann* getan hatten, die Röntgendurchleuchtung der Körperstellen, an welchen schwerlösliche Quecksilberpräparate injiziert worden waren. Daß in den vorliegenden Versuchen wieder zu den Harnuntersuchungen Zuflucht genommen wurde, hat seinen Grund darin, daß es, wie schon oben erwähnt wurde, hier nicht auf eine Orientierung über die Resorptionsverhältnisse nach Injektion von Diphasol ankam, sondern vielmehr darauf, einen Anhaltspunkt zu gewinnen, wie lange ungefähr Quecksilber im Urin nach einer einmaligen Injektion nachweisbar ist, wie lange Quecksilber nach einer einmaligen Verabreichung im Organismus zirkulierte. Die Technik der Untersuchungen, deren Resultate in den Tabellen 2 bis 4 zusammengestellt sind, folgte im wesentlichen einer Modifikation der von *E. Ludwig* für den Nachweis von Quecksilber im Harn eingeführten Methode, die von *J. Mauthner* angegeben wurde und deren Details aus Raumersparungsrücksichten im Original nachzulesen sind.

Tabelle 2.

Fall 1. J. N. Urethritis gonorroica totalis; 1. 8. 1921 um 8h a. m. 1,0 Diphasol (= 0,05 g Hg) subkutan injiziert.

Datum	Prot. Nr.	Zeit nach der Injekt.	Untersuchter Harn Quantum	Reaktion	Gew. d. Röhrchens vor Vertreiben d. Hg.	nach	Hg-Gehalt d. untersuchten Harns absolut	pro Liter
1921								
1/8	1	1—12h	400 cm³	alkal.	7,1800	7,1791	0,0009 g	0,00250 g
2/8	2	12—24h	350 cm³	alkal.	9,9673	9,9667	0,0006 g	0,00714 g
3/8	3	2 Tage	530 cm³	alkal.	Hg qualitativ nachweisbar, infolge organischer Ablagerungen quantitativ nicht bestimmbar.			
3/8	4	2 Tage	400 cm³	alkal.	8,0660	8,0657	0,0003 g	0,00075 g
4/8	5	3 Tage	500 cm³	alkal.	7,9301	7,9298	0,0003 g	0,0006 g
5/8	6	4 Tage	500 cm³	alkal.	8,1869	8,1864	0,0005 g	0,001 g
6/8	7	5 Tage	500 cm³	alkal.	Hg qualitativ nachweisbar, infolge organischer Ablagerungen quantitativ nicht bestimmbar.			
7/8	8	6 Tage	450 cm³	alkal.	8,8938	8,8935	0,0003 g	0,00066 g
8/8	9	7 Tage	470 cm³	alkal.	7,2761	7,2758	0,0003 g	0,00063 g
9/8	10	8 Tage	500 cm³	alkal.	8,35545	8,35525	0,0002 g	0,00040 g
10/8	11	9 Tage	460 cm³	alkal.	8,4732	8,4731	0,0001 g	0,000217 g
11/8	12	10 Tage	475 cm³	alkal.	7,4855	7,4852	0,0003 g	0,00063 g

Tabelle 3.

Fall 2. E. J. Lues latens, Urethritis gon. chron. total; 13. XII. 1921 um 8h a. m. 1,0 Diphasol (= 0,05 Hg) intravenös injiziert.

Datum	Prot. Nr.	Zeit nach der Injekt.	Untersuchter Harn Quantum	Reaktion	Gew. d. Röhrchens vor Vertreiben d. Hg.	nach	Hg-Gehalt d. untersuchten Harns absolut	im Liter
1921								
14/12	13	1 Tag	500	alkal.	11,4967	11,4949	0,0018 g	0,0036 g
15/12	14	2 Tage	500	alkal.	11,3550	11,3546	0,0004 g	0,0008 g
16/12	15	3 Tage	500	alkal.	7,1633	7,1630	0,0003 g	0,0006 g
17/12	16	4 Tage	500	alkal.	6,7915	6,7914	0,0001 g	0,0002 g
18/12	17	5 Tage	500	alkal.	9,5441	9,5438	0,0003 g	0,0006 g
19/12	18	6 Tage	500	alkal.	10,5126	10,5125	0,0001 g	0,0002 g
20/12	19	7 Tage	500	alkal.	11,1723	11,1720	0,0003 g	0,0006 g
21/12	20	8 Tage	500	alkal.	10,9335	10,9331	0,0004 g	0,0008 g
22/12	21	9 Tage	500	alkal.	11,8880	11,8874	0,0006 g	0,0012 g
23/12	22	10 Tage	500	alkal.	7,1754	7,1749	0,0005 g	0,001 g
28/12	23	15 Tage	500	alkal.	Quecksilber qualitativ u. quantitativ nicht mehr nachweisbar			
1922								
3/1	24	20 Tage	500	alkal.				
8/1	25	25 Tage	500	alkal.				
13/1	26	30 Tage	500	alkal.				

Tabelle 4.

Fall 3. **F. J. Lues latens, Lupus vulgaris trunci et extr. 13./XII. 1921 um 8^h a. m. 1,0 Diphasol (= 0,05 Hg) intramuskular injiziert.**

Datum	Prot. Nr.	Zeit nach der Injekt.	Untersuchter Harn Quantum	Untersuchter Harn Reaktion	Gew. d. Röhrchens vor Vertreiben d. Hg.	Gew. d. Röhrchens nach Vertreiben d. Hg.	Hg-Gehalt d. untersuchten Harns absolut	Hg-Gehalt d. untersuchten Harns im Liter
1921								
14/12	27	1 Tag	500	alkal.	11,5400	11,5388	0,0012 g	0,0024 g
15/12	28	2 Tage	500	alkal.	11,8483	11,8480	0,0003 g	0,0006 g
16/12	29	3 Tage	500	alkal.	6,8330	6,8326	0,0004 g	0,0008 g
17/12	30	4 Tage	500	alkal.	7,2285	7,2282	0,0003 g	0,0006 g
18/12	31	5 Tage	500	alkal.	7,5038	7,5037	0,0001 g	0,0002 g
19/12	32	6 Tage	500	alkal.	9,9665	9,9662	0,0003 g	0,0006 g
20/12	33	7 Tage	500	alkal.	Hg qualitativ nachweisbar, infolge organischer Ablagerungen quantitativ nicht bestimmbar.			
21/12	34	8 Tage	500	alkal.	11,0724	11,0719	0,0005 g	0,001 g
22/12	35	9 Tage	500	alkal.	11,0880	11,0872	0,0008 g	0,0016 g
23/12	36	10 Tage	500	alkal.	7,5734	7,5731	0,0003 g	0,0006 g
28/12	37	15 Tage	500	alkal.	Quecksilber qualitativ u. quantitativ nicht mehr nachweisbar			
1922								
3/1	38	20 Tage	500	alkal.				
8/1	39	25 Tage	500	alkal.				
13/1	40	30 Tage	500	alkal.				

Die Untersuchungen über die Ausscheidung des Quecksilbers im Urin zeigen also, daß die Ausscheidungsverhältnisse im Urin bei subcutaner, intravenöser und intramuskulärer Injektion — und darin weichen unsere Befunde von jenen *Bürgis* ab — *annähernd die gleichen* sind; die Ausscheidung setzt unmittelbar in den ersten zwölf Stunden nach der Injektion ein, ist aber nicht, wie dies *Byasson* nach subcutanen Sublimatinjektionen beobachtete, nach 24 Stunden beendet, sondern hält noch einige Tage an, wobei die Ausscheidungskurve unregelmäßig bald steigt, bald sinkt; zwischen dem 10. und 15. Tag war bei allen drei Applikationsarten Quecksilber im Urin nicht mehr nachzuweisen, es bleibt so diesbezüglich hinter dem Embarin, dem es unter den gebräuchlicheren Quecksilberverbindungen am nächsten steht, keineswegs zurück; *das ausgezeichnete Diffusionsvermögen des Diphasols, die günstigen Ausscheidungsverhältnisse, ließen so die Wahrscheinlichkeit einer kumalutiven Wirkung als ziemlich gering erscheinen, andererseits zirkuliert das komplexe Quecksilbersalz doch genügend lange im Organismus, um seine Wirkung entfalten zu können.*

Um nun diese Wirkung analysieren zu können — es soll zunächst hier nicht von der klinischen Wirkung des Präparates die Rede sein —,

erschien es vorerst von Interesse, nachzusehen, ob nach Diphasolinjektionen *Änderungen der Kolloidstabilität des Blutes* auftreten. Auf eine diesbezügliche Anregung meinerseits wurden von *Dux* und *Kollmann* an dem Krankenmaterial der Abteilung Versuche in dieser Richtung angestellt und einerseits die Senkungsgeschwindigkeit der Erythrocyten in dem durch Natrium citricum ungerinnbar gemachten Blut, andererseits das Flockungsvermögen des Citratplasmas untersucht. Auf die Ergebnisse dieser Untersuchungen, über die anderen Ortes von den Genannten berichtet wird, soll hier nur kurz verwiesen werden.

Das Phänomen der Senkungsgeschwindigkeit der Erythrocyten ist seit den Untersuchungen von *Fahraeus* vielfach studiert und bei den verschiedensten, teils normalen, teils pathologischen Verhältnissen beobachtet worden. Im allgemeinen ist die Senkungsgeschwindigkeit bei Frauen größer als bei Männern, eine Senkungsbeschleunigung zeigt sich auch im Kindesalter, sowie bei verschiedenen pathologischen Prozessen; *Schürer* und *Eimer* deuten sie als Zeichen einer organischen Erkrankung, *Mayr* sah sie bei Lues in etwa 72% der Fälle, bei nichtluetischen Dermatosen in etwa 40% der Fälle, *Nathan* und *Herold* fanden, daß die Senkungsbeschleunigung bei Luetikern parallel mit dem Grade der allgemeinen Durchseuchung verläuft, so daß sie im Sekundärstadium größer ist als bei Lokalerscheinungen, ein Resultat, das mit jenen von *Popper* und *Wagner* ziemlich übereinstimmt und auch von *Pewny* bestätigt wird.

Dux und *Kollmann* fanden nun als normale Reaktion des luetischen wie des nichtluetischen Organismus auf Einführung von Diphasol *eine Beschleunigung der Erythrocytensenkung*; eine Erhöhung der Senkungsgeschwindigkeit fand auch *Heden* bei Patienten, die mit kolloidalem Quecksilber behandelt worden waren, sowie *Leendertz* nach parenteraler Einverleibung von Eiweißkörpern. Bei einer kleineren Gruppe von Fällen sahen *Dux* und *Kollmann* dagegen paradoxerweise eine Verlangsamung der Senkungsgeschwindigkeit; unter diesen Fällen befanden sich ein luetisches Frühexanthem, eine fieberhafte Cholangitis, sowie Kombinationen mit aktiver Tuberkulose, Prozesse also, die an und für sich von Haus aus mit einer Senkungsbeschleunigung einhergehen können; analog weist auch *Heden* darauf hin, daß bei Syphilitikern mit beschleunigter Senkungsgeschwindigkeit diese unter antiluetischer Behandlung herabgesetzt werden kann. Die Senkungsbeschleunigung — auf verschiedene, zum Teil im Gegensatz zueinander stehende Theorien von *Fahraeus*, *Linzenmayer*, *Starlinger*, *Pewny*, *Sachs* und *Oettingen*, *Abderhalden* u. a. m. kann hier nicht eingegangen werden — erklären *Dux* und *Kollmann* mit einer nach der Diphasolinjektion eintretenden Vermehrung der grobdispersen, labilen Plasmaeiweißkörper, besonders der Globuline, welche die stabilisatorischen Albumine an sich reißen, so daß also eine Verarmung der Erythrocyten an stabilisierenden Eiweißprodukten und damit eine Senkungsbeschleunigung eintritt; in den anderen Fällen, in welchen von Haus

aus eine hohe Senkungsgeschwindigkeit bestand, also hoch labile Eiweißfraktionen im Blutplasma vorhanden waren, werden diese durch die Diphasolinjektion so vermehrt, daß sie ausfallen, so daß die stabilisatorische Komponente überwiegt und damit eine Verlangsamung der Senkungsgeschwindigkeit zu beobachten war. Die Flockungsversuche verliefen im allgemeinen parallel zur Dispersitätsänderung des Plasmaeiweißes; irgendwelche Schlüsse wurden von *Dux* und *Kollmann* nicht aus diesen letzteren Versuchen gezogen.

Von besonderem Interesse war das Verhalten des *Blutbildes*.

Untersuchungen über die Leukocytenverhältnisse bei Luetikern sind des öfteren angestellt worden, so von *Neumann* und *Conried*, *Biegansky*, *Reiss*, *Oppenheim* und *Löwenbach*, *Rille*, *Hauck*, in jüngster Zeit von *Kyrle*. In der Erkenntnis, „daß für den Endeffekt jedes therapeutischen Unternehmens bei fortgeschrittener Syphilis die entsprechende Mithilfe des Organismus von größter Bedeutung sei" und in dem Bestreben, den Organismus in optimaler Weise zur Mithilfe heranzuziehen, war es die Schule *Fingers* und insbesondere *Kyrle*, der entsprechend der von *Wagner-Jauregg* inaugurierten Tuberkulin- und Malariatherapie der progressiven Paralyse zunächst einer kombinierten Quecksilber-Neosalvarsan-Fiebertherapie das Wort redete und schließlich von demselben Standpunkt, nämlich dem der kombinierten spezifisch-unspezifischen Therapie auch das *Benkö*sche Mirion für die Behandlung der Lues empfahl, dessen unspezifische Wirkung auch aus den Behandlungserfolgen mit Mirion bei gonorrhoischen Komplikationen erhellt (*Brünauer*). Gerade die Reaktionsform des Blutbildes war für *Kyrle* ein gewisser Hinweis auf die Reaktionsfähigkeit des Organismus und so versuchte denn *Kyrle*, wie es seinerzeit *C. Stern* mit Natrium nucleinicum getan, „durch bestimmte Reizverfahren Hyperleukocytosen zu erzeugen und so den Kranken während seiner spezifischen Behandlung gewissermaßen in eine andere Reaktionsphase zu bringen." Dabei zeigten sich nun bei den verschiedenen Reiz- und Behandlungsverfahren gute und schlechte Reagierer, woraus dann das Bestreben einer individualisierenden Luesbehandlung resultierte.

In diesem Sinne wurden nun auch nach Diphasolinjektionen Zählungen der weißen Blutkörperchen ausgeführt, wobei sich zeigte, daß mehr als die Hälfte der Fälle auf Injektionen von Diphasol mit einer Zunahme der Leukocyten reagierte (*Dux* und *Kollmann*). Ganz besonders auffallende Befunde ergaben sich jedoch, als ich nach der Gesamtzählung der weißen Blutkörperchen noch Differentialzählungen anschloß. Es zeigten sich nämlich — im ganzen handelte es sich um 35 Fälle, von welchen 5 Kontrollfälle waren — auffallende Unterschiede in den Prozentzahlen der *Lymphocyten vor* und *nach* der Diphsolinjektion, und zwar — dies sei hier nachdrücklich betont — ziemlich unabhängig von den Gesamtzahlen der weißen Blutkörperchen. In 10 Fällen, in welchen 3 Kontrollfälle eingerechnet sind, nahmen die Prozentzahlen der Lymphocyten ab, in 25 Fällen dagegen, also in mehr als $^2/_3$ aller Fälle, waren sie vermehrt, und zwar betrugen die Differenzen der Prozentzahlen der Lymphocyten vor und nach der Diphasolinjektion in der letzteren Gruppe zwischen 2 und 29%. Rechnet man noch

— um sehr kritisch zu sein — 4 Fälle mit Differenzen von 2—3% ab, so ergibt sich, *daß in mehr als ²/₃ der Fälle bei Luetikern und auch bei nichtluetischen Kontrollfällen eine mehr oder weniger deutliche relative Lymphocytose nachweisbar war.* Einige Beispiele gibt Tabelle 5 wieder.

Tabelle 5.

Fall	Diagnose	vor Diphasolinjektion Leuk.	Lymphocyten absol.	%	nach Diphasolinjektion Leuk.	Lymphocyten absol.	%	Anmerkung
110	Lues makulo-papulosa	13600	1600	11,7	12,800	4000	31,2	
119	Lues papulosa	9600	1600	16,7	8,000	2400	30	
123	Lues papulosa	5900	1120	19	8,800	2160	24,5	nach 24h
					8,960	2570	28,7	nach 48h

Diese auffallenden Befunde waren, wie die durch einige Zeit fortgeführten Zählungen bei einigen Fällen ergaben, keineswegs als Zufallsbefunde aufzufassen, da sie sich wieder und wieder, manchmal nach vorübergehendem Abfall (hämoklastische Krise) hervorrufen ließen, also ein Verhalten zeigten, wie *Kyrle* es an den Leukocyten bei einer Gruppe von guten Reagierern beobachtet hatte. So schien es denn von Interesse, in der Literatur Umschau darüber zu halten, ob auch anderwärts nach Injektionen von Quecksilber, Jod, Salvarsan Lymphocytenanstiege erwähnt wurden.

Hauck schreibt diesbezüglich: „Die Lymphocyten erleiden unter der Einwirkung des Quecksilbers eine weitere Herabsetzung ihrer Zahl, die meist um so deutlicher ausgeprägt ist, je höher der Prozentgehalt vor Einleitung der Behandlung war“ und *Reiss* betont, daß die Abnahme der weißen Blutkörperchen nach Einleitung der Therapie hauptsächlich die Lymphocyten betrifft; unsere Kontrollzählungen nach Kalomelinjektionen ergaben in teilweiser Übereinstimmung hierzu leichtes Ansteigen der Leuko- und Absinken der Lymphocytenwerte. Über das Salvarsan äußert sich *Assmann*, daß nach demselben Leukocytenanstieg mit Verringerung der Lymphocyten eintritt, während *Alvarez de Toledo* hervorhebt, daß das As-Ion eine Lymphocytose produziere, und auch *Weicksel* spricht von einer Lymphocytose nach Neosalvarsaninjektionen bei Sekundärluetikern. Was endlich das Jod betrifft, so soll nach therapeutischen Injektionen von Jodoform, sowie nach Anwendung von Jod in jeder Form eine Lymphocytose eintreten (*Weil*). Hervorzuheben wäre andererseits, daß *Stückgold* nach Milchinjektionen, die während der antiluetischen Behandlung eines kongenital-luetischen Knaben vorgenommen wurden, eine auffallende Vermehrung der Lymphocyten beobachten konnte, daß sich also ein Parallelismus zwischen Diphasolwirkung und dem Einflusse parenteraler Eiweißzufuhr nicht nur, wie oben auseinandergesetzt wurde, hinsichtlich der Beeinflussung der Kolloidstabilitätsverhältnisse des Blutes, sondern auch bezüglich des Blutbildes, insbesondere der Lymphocytenwerte aus den vorliegenden klinisch-experimentellen Untersuchungen ergibt.

So auffallend die geschilderten Veränderungen der Lymphocytenwerte nach Diphasolinjektionen waren, so schwierig ist die Erklärung

ihrer Ursache und ihre Deutung. Ob der Anstieg der Lymphocytenwerte — die Untersuchungen wurden bei allen Patienten zur gleichen Zeit, am nüchternen Kranken, vorgenommen — als reparatorische Reaktion auf das Zugrundegehen von Lymphocyten aufzufassen ist, analog etwa also einer nach einer Intoxikation auftretenden Lymphocytose, ist schwer zu sagen.

Was die Wertung der Befunde anlangt, so wissen wir, daß nach *Naegeli* Lymphocytenvermehrungen leicht entstehen, besonders aber posttoxisch — *Nathan* erwähnt Vermehrung der Lymphocyten bei abklingenden Toxikodermien — und auch postinfektiös auftreten; *Aschoff* und *Kamiya* haben erst jüngst darauf hingewiesen, daß manche Infektionen auf Lymphocyten, die überall dort auftreten, wo eine langsame Einschmelzung von Gewebe statthat, geradezu spezifisch wirken, so manche akute Infektionen, die Gonorrhöe, das Trachom, insbesondere aber die Syphilis. Daß die lymphocytär-plasmacelluläre Reaktion eine Abwehrmaßnahme des Organismus auf den luetischen Infekt darstellt, hat auch schon *Ehrmann* gelegentlich seiner histologischen Studien über die Initialsklerose ausgesprochen, und übereinstimmend hierzu hat *Rille* seinerzeit auf die Zunahme der Lymphocyten beim Auftreten des Exanthems hingewiesen. Heute betrachtet man allgemein die Lymphocyteninfiltrate als Heilbestrebung, als Abwehrmaßnahme des Organismus, und *Bergel*, gegen den sich *Aschoff* und *Kamiya* wenden, sieht in der Lymphocytose eine gesetzmäßige Abwehrreaktion des Organismus nicht nur gegen Spirochäten, sondern überhaupt gegen Erreger lipoiden Charakters. Das in den Lymphocyten enthaltene lipolytische Ferment, die Lipase, ist seiner Ansicht nach spezifisch auf lipoide Antigene eingestellt. Und so verlangt denn *Bergel*, bei der Bekämpfung derselben diejenigen Heilfaktoren in Anwendung zu bringen, welche eine Lymphocytose erzeugen.

Ob nun die Ansichten *Bergels* zurecht bestehen oder nicht, jedenfalls ist nach der übereinstimmenden Ansicht aller die Lymphocytose als eine Abwehrmaßnahme des Organismus, und zwar des lymphatischen Apparates, zu betrachten. Vielleicht sind in diesem Sinne die nach den Diphasolinjektionen in der Mehrzahl der Fälle auftretenden Lymphocytenanstiege zu deuten und als ein die therapeutischen Bestrebungen unterstützendes Moment zu betrachten.

Literatur.

Adelsberger und *Rosenberg*, Zeitschr. f. Immunitätsforsch. u. exp. Therapie, Orig. **34**, 36. — *Alvarez de Toledo y Valero*, Ref. Zentralbl. **3**, 542. — *Aschoff* und *Kamiya*, Dtsch. med. Wochenschr. 1922, S. 794. — *Assmann*, Arch. f. Dermatol. u. Syphilis **135**, 20. — *Assmann*, Arch. f. Dermatol. u. Syphilis **140**, 235. — *Bergel*, Die Lymphocytose. Springer, 1921. — *Brünauer*, Wien. klin. Wochenschr. 1921, S. 459. — *Bürgi*, Arch. f. Dermatol. u. Syphilis **79**, 1 und 305. — *Buschke* und *Sklarz*, Dtsch. med. Wochenschr. 1922, S. 1538. — *Döhring*, Arch. f. Dermatol. u. Syphilis **121**, 330. — *Dux* und *Kollmann*, im Erscheinen. — *Ehrmann*, Handbuch der Geschlechtskrankheiten von Finger, Jadassohn, Ehrmann, Groß Bd. II, S. 959. — *Fahraeus*, Ref. Zentralbl. f. Haut- u. Geschlechtskrankh. **4**, 446. — *Finger*, Arch. f. Dermatol. u. Syphilis 1912, S. 285. — *Hauck*, Arch. f. Dermatol. u. Syphilis **78**, 45 und 289. — *Heden*, Acta dermato-vener. **2**, 74. — *Heller*, Klinische Wochenschr. **1**, 519. — *Kyrle*, Dermatol. Zeitschr. **35**. — *Kyrle*, Wien.

klin. Wochenschr. 1922, S. 820. — *Leendertz*, Dtsch. Arch. f. klin. Med. **137**, 234. — *Ley*, Zeitschr. f. d. ges. exp. Med. **26**, 59. — *Lomholt*, Arch. f. Dermatol. u. Syphilis **126**, 1. — *Mautner, J.*, Handbuch der Urologie von Frisch und Zuckerkandl Bd. I, S. 369. — *Mayr*, Arch. f. Dermatol. u. Syphilis **134**, 225. — *Müller*, *Schöller* und *Schrauth*, Biochem. Zeitschr. **33**, 381. — *Naegeli*, in Kraus und Brugsch. Bd. 8, S. 57. — *Nathan*, Arch. f. Dermatol. u. Syphilis **138**, 246. — *Nathan* und *Herold*, Berl. klin. Wochenschr. **58**, 642. — *Oppenheim* und *Löwenbach*, Dtsch. Arch. f. klin. Med. **71**, 425. — *Perutz*, Dermatol. Wochenschr. 1917, S. 855. — *Peuny*, Dermatol. Wochenschr. **74**, 573. — *Pinkus*, Berliner Dermatol. Ges. 13. XII. 1921, Ref. Zentralbl. **4**, 105. — *Reiss*, Arch. f. Dermatol. u. Syphilis **32**, 207. — *Rille*, II. Internationaler Dermatologen-Kongreß, S. 723. — *Rosenthal*, Berl. klin. Wochenschr. 1921, S. 1457. — *Scherewsky*, Ref. Zentralbl. **4**, 105. — *Schürer* und *Eimer*, Berl. klin. Wochenschr. **58**. 1251. — *Starlinger, W.*, Biochem. Zeitschr. **114**, 129. — *Starlinger, W.*, Biochem. Zeitschr. **122**, 105. — *Stückgold, E.*, Über den Einfluß von interkurrenten, fieberhaften Krankheiten und von Fieberzuständen, die durch intraglutäale Milchinjektionen hervorgerufen sind, auf den Verlauf der Syphilis, mit besonderer Berücksichtigung der kongenitalen. Verlag R. Trenkel, Berlin 1919. — *Wagner-Jauregg*, Wien. klin. Wochenschr. 1921, S. 1105. — *Weil*, zitiert nach *Kraus-Brugsch* **8**, 80. — *Weicksel*, Münch. med. Wochenschr. 1921, S. 1643.

Chronische universelle pruriginöse Erkrankung der Haut mit Bildung zahlreicher weißer Flecke (Prurigo diathetica leucodystrophica [praemycotica?]).

Von

Erich Hoffmann und Rudolf Strempel.

(Aus der Hautklinik der Universität Bonn.)

Mit 5 Textabbildungen.

(Eingegangen am 14. Juli 1923.)

Auch für den erfahrensten Dermatologen gibt es besonders in der konsultativen Privatpraxis immer wieder Hauterkrankungen, die ihm ein ganz eigen- oder fremdartiges Gepräge zeigen und trotz genauester klinischer und histologischer Untersuchung bis zu einem gewissen Grade rätselhaft bleiben. Darin liegt ja für den älteren Kliniker zum Teil der große Reiz unseres Sonderfaches. Wegen der Seltenheit solcher Fälle dürfen die an ihnen gemachten Feststellungen mit Rücksicht auf die Anbahnung eines Fortschrittes in ihrer Deutung nicht unveröffentlicht bleiben. Deshalb wollen wir hier über einen Fall von *chronischer universeller pruriginöser Hauterkrankung* berichten, bei dem es im Verlauf von 4 Jahren neben einer sehr derben trockenen Beschaffenheit der Hautdecke zur *Bildung sehr zahlreicher kleiner nicht narbiger weißer Flecke* an vielen Stellen des Körpers gekommen ist.

Die Anamnese der 48jährigen verheirateten Frau bot nichts Besonderes, eine Uterussenkung und Uterusmyome schienen in ihrer Entwicklung keinen Zusammenhang mit dem Hautleiden zu haben. Die Krankheit begann bei der schmächtigen, blassen, sehr intelligenten Frau vor 4 Jahren angeblich mit einem roten Fleck am Hals, der von einem Hautarzt als Trichophytie angesehen und mit Jodpinselung behandelt wurde (circumscripte Neurodermie?); danach traten stark juckende rote Flecken und Pickel am Rücken und an den Beinen auf, die nach Höhensonnenbestrahlung sich fast über den ganzen Körper ausbreiteten. Allmählich kam es zur Ausbildung der kleinen rundlichen *weißen Flecke*, die besonders heftig juckten. Nässen soll nie bestanden haben. Nachtschweiße, ungeheurer Juckreiz und dadurch bedingte Schlaflosigkeit brachten die Kranke sehr her-

Nachtrag. Nach Abschluß dieser Arbeit sind wir erst auf *Kreibichs* Fall von *Neurodermitis alba* (dies Archiv Bd. 104) aufmerksam geworden, der trotz mancher Abweichungen (besonders Narbenbildung) Beziehungen zu unserem Fall haben könnte; allerdings stellt *Kreibich* seinen Fall dem *Lichen albus* und der *Weißfleckenkrankheit (White spot disease)* nahe, eine Auffassung, die wir für unsere Beobachtung ablehnen zu müssen glauben.

unter und führten zu einer Gewichtsabnahme von 25 Pfund in einem Jahre und zu recht starker Nervosität.

An den *inneren Organen* der am 5. II. 1923 aufgenommenen Pat. keine Abweichungen von der Norm. Milz und Lymphdrüsen nicht vergrößert. Am *Nervensystem* keine organischen Veränderungen. 4,2 Millionen Erythrocyten, 10 000 Leukocyten, Hb 60%; keine Lymphocytose, anfangs 9% Eosinophilie, später bis 17% steigend, WaR., Flockungsreaktionen und Pirquet negativ.

Die Haut zeigt im ganzen dunklere *Pigmentierung*, fühlt sich derb an, erscheint *trocken*, mehr oder weniger *lichenifiziert* und stellenweise ekzem- oder neurodermieähnlich verändert. Ihre Faltbarkeit ist vermindert, indessen besteht keine Sklerodermie. Lichenknötchen sind nirgends zu sehen, auch nicht das typische Bild einer

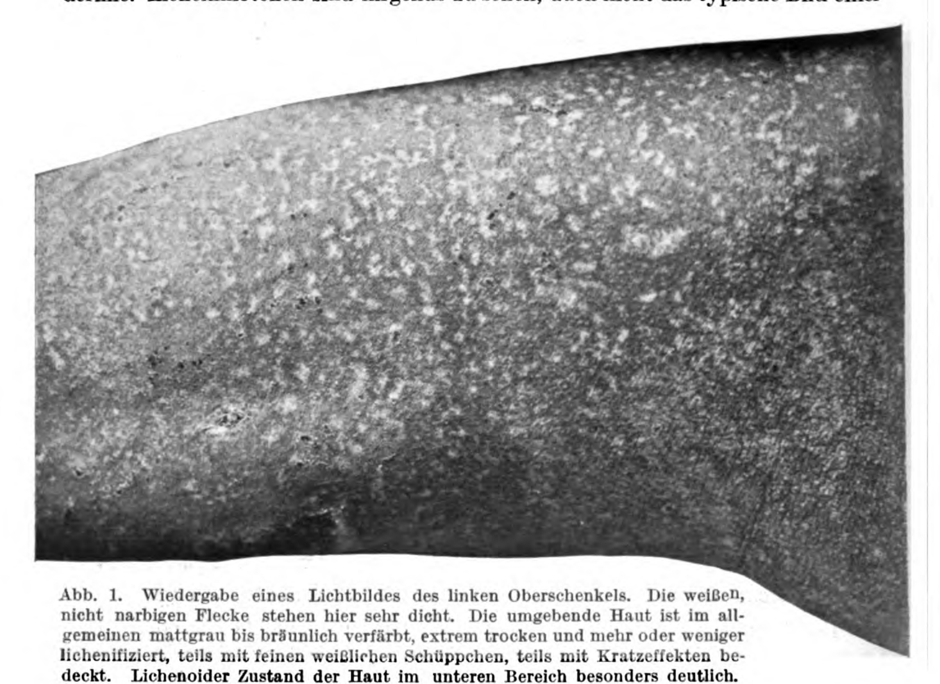


Abb. 1. Wiedergabe eines Lichtbildes des linken Oberschenkels. Die weißen, nicht narbigen Flecke stehen hier sehr dicht. Die umgebende Haut ist im allgemeinen mattgrau bis bräunlich verfärbt, extrem trocken und mehr oder weniger lichenifiziert, teils mit feinen weißlichen Schüppchen, teils mit Kratzeffekten bedeckt. **Lichenoider Zustand der Haut im unteren Bereich besonders deutlich.**

ausgesprochenen Neurodermitis. Das auffallendste Symptom stellt eine *sehr große Anzahl weißer Flecke* von *Hirsekorn- bis Bohnengröße* dar, die stellenweise fast an *kleinfleckige Morphaea erinnern,* jedoch gut erhaltene Felderung und keine deutliche Depression oder Narbenbildung erkennen lassen; sie schuppen nicht und zeigen im Hautmikroskop keine deutlichen Gefäße, gegen ihre Umgebung weisen sie keine deutlich fühlbare Verhärtung auf (Abb. 1). Sehr zahlreich und dicht stehen sie an den Oberschenkeln, in der Leisten-, Gürtel- und Bauchgegend; in den Leisten sind sie zum Teil follikulär angeordnet und zeigen bei weitgehender Konfluenz im Zentrum noch häufig dunkle pigmentierte Punkte (Abb. 2). Vor den Schienbeinkanten treten sie als mehrere Zentimeter breites Band in Erscheinung; auch sonst sind sie mehr oder weniger zahlreich vorhanden und fehlen nur im Gesicht, an den Handflächen und Fußsohlen völlig. Längere Beobachtung zeigt, daß sie lange Zeit unverändert bestehen können; lassen doch zwei im Abstand von 4 Wochen gemachte Photographien des linken Oberschenkels keine deutliche Veränderung erkennen.

Die Nägel haben den Charakter von Glanznägeln mit grübchen- und strichförmigen Vertiefungen der Nageloberfläche; daneben sind grauweiße Einlagerungen in die Nagelsubstanz und gröbere Veränderungen im Sinne allgemeiner Trübung und Absplitterung ganzer Nagelteile vorhanden. Im weiteren Verlaufe der Erkrankung bildeten sich neben wenig charakteristischen diffus-ekzematösen Erscheinungen, die besonders stark nach Injektion von *Eigenserum* hervortraten, kleine graue, flache *Papeln* und *Pustelchen* in den Hohlhänden und unter den Brüsten und öfters rote *erythemartige Scheiben*, die peripher fortschreitend Ringe bildeten



Abb. 2. **Aufnahme der linken Leistengegend.** Breite depigmentierte bandförmige Zone vielfach konfluierter weißer Flecke, in der die Follikel als dunkle Punkte ausgespart sind.

leicht schuppten, dann abblaßten und ziemlich schnell, mitunter mit vorübergehender weißer Verfärbung zurückgingen. Diese Scheiben und Ringe zeigten eine gewisse Ähnlichkeit mit oberflächlicher Hauttrichophytie, ließen jedoch ebensowenig wie die Nageltrübungen Pilze auffinden.

Die *mechanische Hautreaktion* (auf Sondenstrich) ergab regelmäßig eine langsam eintretende, etwa 5 Minuten bestehende *Dermographia alba.*

Gegen alle äußeren Mittel, Salben, Teertinkturen, Röntgen usw. erwies sich das Jucken nach Art eines Pruritus nervosus refraktär, ebenso gegen innere Medikation verschiedenster Art. Eigenserum führte, wie gesagt, zur Verschlimmerung, eine Arsenkur hatte keinen Erfolg. Auch die *Exstirpation* des zahlreiche *kleine und große Myome aufweisenden Uterus* führte keine Besserung herbei.

Zweimal konnte eine *h'stologische Untersuchung* gemacht werden. Sie sollte vor allem über die weißen Flecke aufklären. In der Epidermis findet sich nichts Besonderes, nur ganz vereinzelt Lückenbildung und Vakuolisation in der Zylinderschicht, keine verdickte Hornschicht, keine Parakeratose, fleckweise stärkerer Pigmentgehalt und Abwanderung reichlichen Pigments nach außen; Retezapfen und

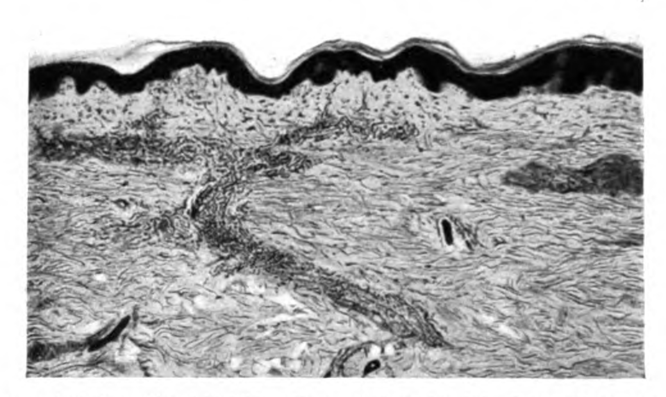


Abb. 3. Histologisches Übersichtsbild. Chromatophorenband in Subpapillarschicht, streifenförmiges Infiltrat in der Cutis, auch die tieferen Gefäße mantelförmig umkleidend. Färbung Hämatoxylin-Eosin. 34fache Vergrößerung.

Papillen sind im allgemeinen gut ausgebildet, an manchen Stellen abgeflacht (Abb. 3). In der subpapillären Schicht besteht ein streifiges Infiltrat, das mantelförmig um das oberflächliche Gefäßnetz und zum Teil auch um tiefere Gefäße angeordnet und um einzelne Follikel verstärkt ist. Unter den Zellen, die es zusammensetzen, sind neben adventitiellen und einkernigen Rundzellen auch ziemlich zahlreiche

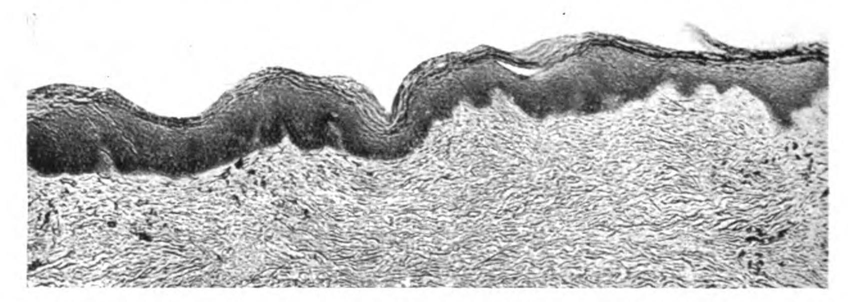


Abb. 4. Weißer Fleck mit Schwund des Pigments in der Mitte und Chromatophorenreichtum an den Rändern. Färbung: Polychrom. Methylenblau. 55fache Vergrößerung.

gelapptkernige eosinophile Zellen nachweisbar, ferner einzelne gelapptkernige größere, selten mehrkernige Bindegewebszellen, reichlich Pigmentzellen und spärlich auch Mastzellen, während Plasmazellen fehlen. Die Gefäßwände sind vielfach verdickt und von Wanderzellen durchsetzt. In den braunen Zonen, die im mikroskopischen Bilde übrigens schwer von den weißen abzugrenzen sind, bemerkt man starke Anhäufung von Pigmentzellen, in den weißen Flecken sind sie spärlicher oder auch ganz fehlend (Abb. 4). Das Bindegewebe innerhalb der weißen

Flecke ist ohne stärkere Veränderungen, jedoch erscheinen die kollagenen Fasern etwas gequollen, die elastischen Fasern sind innerhalb der weißen Zonen stellenweise rarefiziert und geschwunden (Abb. 5). Die Nerven sind in einigen Präparaten zahlreich zu finden, vereinzelt innerhalb der mantelförmigen Infiltrate etwas verdickt und kernreicher

Der *histologische Befund* ist also im ganzen *wenig charakteristisch* und nicht eindeutig. Nur eine *große Unruhe im Pigmentapparat*, eine *starke Anhäufung von Chromatophoren in den oberen Cutisschichten* in Form eines stellenweise ununterbrochenen ziemlich breiten Bandes, eine *nicht sehr erhebliche Eosinophilie* im perivasculären Infiltrat ist nachzuweisen. Daneben ist eine leichte *Veränderung des Bindegewebes*

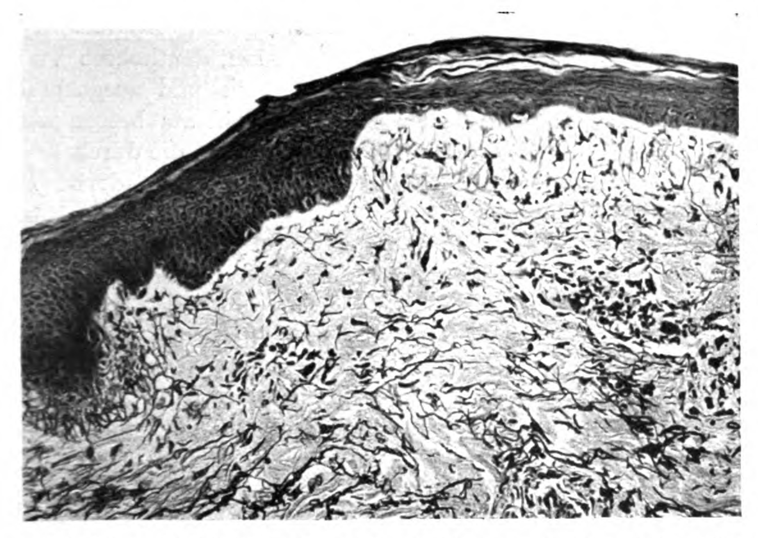


Abb. 5. Excision aus der Leistengegend. Epidermis verdünnt, pigmentfrei, einzelne vakuolisierte Zellen zeigend, wie sie bei Pruritus vorkommen. Darunter Rarefizierung des elastischen Gewebes und geringes Rundzelleninfiltrat. Färbung: Saures Orcein-polychrom. Methylenblau. 115fache Vergrößerung.

vorhanden, die der klinisch feststellbaren größeren Derbheit und schweren Schneidbarkeit (auch auffallendem Widerstand bei subcutanen Injektionen) entspricht.

Differentialdiagnostisch können Ekzem, Lichen planus morphaeicus oder albus, ausgesprochene Neurodermitis, Morphaea oder Weißfleckenkrankheit nach dem klinischen und histologischen Befund ausgeschlossen werden. Es bleibt nur übrig, an eine *prämykotische Dermatose* oder eine Art „*Prurigo diathésique*“ im Sinne *Besniers* zu denken. Der Mangel an Drüsenschwellungen bei so langem Bestande der Erkrankung spricht nicht gerade für, jedoch auch nicht absolut gegen eine eigenartige und abweichende prämykotische Erkrankung ekzematös-lichenoider Art. Die derbe Beschaffenheit der Haut ist dabei

ungewöhnlich. Weiße Flecke werden bei ihr jedoch in ähnlicher Form noch am ehesten beobachtet („*nappes claires*" *Lereddes*). Der histologische und Blutbefund sind mit dieser Diagnose auch am leichtesten in Einklang zu bringen, wenn auch der Mangel an epidermoidalen Veränderungen und die geringe Infiltration auffallend sind. Die *zunehmende Eosinophilie* (auch im mantelförmigen Infiltrat) und die allerdings spärlich gefundenen großen gelappt- und mehrkernigen Zellen, wie sie ähnlich *Arndt* beschrieben hat, weisen wohl auch mehr auf die Möglichkeit einer prämykotischen Erkrankung hin. Die von *F. Pinkus* bei universellen Erythrodermien beschriebenen weißen Flecke zeigten histologisch, auch nach *Pinkus*' eigenem Urteil, eine andere Beschaffenheit, nämlich Verdünnung der Epidermis, Verziehung der Retezapfen nach dem Zentrum hin, deutlichere Veränderungen am kollagenen und elastischen Gewebe und ausgesprochene Randinfiltrate. Das Leiden ist einstweilen wohl am besten als eine *Prurigo diathetica* im Sinne *Besniers* zu bezeichnen, die durch das Auftreten ungemein *zahlreicher weißer Flecke* sowie eine derbe *Sklerosierung der Haut* ausgezeichnet ist. Die Möglichkeit aber, daß es sich um eine wenig charakteristische *prämykotische Prurigo* handelt, muß offengelassen werden. Ob eine Störung *endokriner Drüsen* und des *vegetativen Nervensystems* eine Rolle spielt, bleibt zweifelhaft, ist aber bei dem Zusammentreffen der Pigmentstörung, der Hautverhärtung, der auffallenden Dermographia alba und der allerdings undeutlichen Nervenveränderung nicht unwahrscheinlich. Die Herren *Jadassohn*, *Arndt* und *Pinkus*, die Photogramme oder Präparate des Falles gesehen haben, konnten nur die Seltenheit dieser Erkrankung bestätigen. Da die Photogramme[1]) doch ein gutes Bild der ausgedehnten Weißfleckung zu vermitteln vermögen, glauben wir sie nebst einigen histologischen Abbildungen wiedergeben zu sollen, um zu einer Mitteilung über ähnliche Beobachtungen anzuregen.

---

[1]) Eine Moulage (Nr. 706 der Bonner Sammlung) gibt ein farbiges Bild der Fleckung.

Die Entstehung der urticariellen Quaddel und ihre Beziehungen zum Gefäßsystem.

(Experimentelle Studie.)

Von

Dr. Franz Wirz.

(Aus der Dermatologischen Universitätspoliklinik und Klinik in München [Vorstand: Prof. Dr. *L. Ritter v. Zumbusch*].)

(Eingegangen am 2. August 1923.)

Motto: ... Von welchen Teilen des lebenden Körpers eigentlich die Aktion ausgehe, und was das Tätige sei. Dieses ist die Kardinalfrage aller Physiologie und Pathologie ... *Virchow.*

Einleitung.

Anläßlich verschiedener, an alte Experimente anknüpfenden Versuche, vermittels des galvanischen Stromes Medikamente der unverletzten Haut zu therapeutischen Zwecken oder zur Erzeugung von Anästhesie einzuverleiben, machte ich erstmalig im Herbste des Jahres 1921 auffallende Beobachtungen über Hautreaktionen an Kranken mit Urticaria und Dermographismus. Diese Beobachtungen schienen mir neue Gesichtspunkte für die Frage nach der Entstehung der urticariellen Quaddel zu ergeben; sie veranlaßten mich daher, eine Reihe systematischer Versuche in dieser Richtung anzustellen, über deren Ergebnisse die vorliegende Arbeit berichten soll.

Da jene Beobachtungen trotz ihrer Zufälligkeit mir geeignet erscheinen, die ganze Problemstellung, um die es sich hierbei handelt, gleichsam sichtbar zu machen, so seien 4 Beispiele derselben eingangs mitgeteilt, und zwar in ihrer ursprünglichen Form.

Erstes Beobachtungsbeispiel. Einer an Nesselsucht erkrankten Frau (N. M., Journ.-Nr. 8131) machte ich am 14. X. 1921 auf dem Rücken, der mit zahlreichen Quaddeln bedeckt war, ein kleines Hautfeld mit drei kleineren geröteten Quaddeln auf iontophoretischem Wege anämisch. Die Technik war dabei folgende: eine 5 × 5 cm große, flache, dünne, der Wölbung des Rückens an dieser Stelle im Hautniveau angebogene Bleielektrode wurde mit einer doppelten Lage Zellstoffpapier bedeckt und diese mit einigen Tropfen einer einpromilligen synthetischen Adrenalinlösung angefeuchtet. Die derartig hergerichtete Elektrode wurde dann auf die verpaßte Hautstelle aufgesetzt, während eine zweite, mit Wasser getränkte Zellstoff-Bleielektrode der Patientin in Form einer Manschette um den Arm geschlossen wurde. Die differente Elektrode wurde an die Anodenklemme des Galvanisationsapparates, die indifferente mit der Kathodenleitung angeschlossen; in dieser Anordnung wurde 3 Minuten lang ein schwacher, keine unangenehmen subjektiven Empfindungen verursachender galvanischer Strom durch die Patientin geleitet. Die Wirkung des Stromes an der Adrenalinelektrode war gleich nach deren Abnahme sichtbar: die Hautstelle war vollständig weiß und leicht eingesunken, während die Follikel wie bei einer Cutis anserina herausstanden; *die Quaddeln waren in ihrer Form geblieben*, ihre Farbe war livid geworden und wurde in den folgenden Minuten noch blauer, dann grauer und verschwand nach 5 Minuten völlig. Die Beobachtung mußte nach 1 Stunde abgebrochen werden. Das Bild war unverändert, *die Quaddeln bestanden noch in gleicher Form mit weiß-gelblicher Farbe.*

Zweites Beobachtungsbeispiel. Am 18. X. 1921 machte ich mit der gleichen Methode an einer ebenfalls an Urticaria leitenden Patientin (K. C., Journ.-Nr.8844), welche das Phänomen des Urticarismus zeigte, zwei Stellen des Rückens anämisch, und zwar eine, auf der sich Quaddeln befanden, und eine andere, der nichts Patho-

logisches anzusehen war. Die Adrenalinwirkung an der ersten Stelle hatte den gleichen Erfolg wie jene bei der vorigen Patientin hinsichtlich Farbrückbildung und Formunbeeinflußbarkeit der Quaddeln, während die zweite Stelle mit völlig gleichmäßiger Entfärbung, leichter Einsenkung und vorstehenden Follikeln alle Kennzeichen iontophoretisch erzeugter Anämie aufwies. Diese adrenalinisierte Stelle wurde nun mit einem trockenen Gazetupfer gerieben; *die Haut blieb anämisch; an zwei Stellen tauchten nach 2 Minuten* gut 1 mm hohe, abgeflachte, ca. 2—3 qmm große, scharf begrenzte, *weiße Quaddeln auf.*

Drittes Beobachtungsbeispiel. Bei der Patientin F. M., Journ.-Nr. 3433/22, die einen starken Dermographismus zeigte, wurde eine handtellergroße Stelle des Rückens iontophoretisch anämisiert; dann wurden mit dem Fingernagel Kratzstreifen über den ganzen Rücken gezogen, welche die anämische Stelle querten. In der üblichen Zeit- und Stufenfolge bildeten sich erst rote Linien auf der nicht anämisierten Haut, an die sich dann nach außen weiße Zonen anschlossen; schließlich hob sich die Mitte der roten Linie zu einer Leiste, die ca. 4 Minuten nach der Reizung, als sie nicht mehr höher wurde, eine weißliche Farbe annahm. *Etwas später entstanden auf der anämischen Hautstelle,* die bis dahin eine Unterbrechung der dermographischen Linien dargestellt hatte, als Verbindungsstücke dieser *rein weiße Quaddelleisten,* die nur um ein geringes niedriger blieben als ihre Fortsetzungen nach oben und unten auf der nicht vorbehandelten Haut.

Viertes Beobachtungsbeispiel. Bei der gleichen Patientin wurde 10 Minuten nach dem Auftreten der rot gesäumten Quaddelleisten oberhalb der anämisierten Stelle mit den weißen Leisten eine ebenfalls kleinhandtellergroße Stelle, über welche zwei dermographische Linien zogen, iontophoretisch mit Adrenalin behandelt. Der Erfolg war ein gänzliches Verblassen der roten Zonen; *die weißen Leisten blieben bestehen,* so daß jetzt kein Unterschied mehr zwischen der zuerst anämisch gemachten und darnach gereizten und der erst gereizten und dann anämisierten Versuchsstelle zu erkennen war.

Das Wesentliche an der ersten Art von Beobachtungen schien mir die Erscheinung, daß bestehende Urticariaquaddeln durch eine Anämisierung, deren Wirkung auf die übrige Haut außerordentlich sinnfällig war, zwar entfärbt, in Form, Ausdehnung und Bestand jedoch nicht beeinflußt wurden. Die zweite Gruppe von Beobachtungen offenbarte die Erscheinung, daß bei bestehendem Urticarismus Quaddeln durch Reiben auf sichtlich blutleerer Haut genau so zum Vorschein gebracht werden konnten, wie auf der umgebenden bluthaltigen. Die Beispiele der dritten und vierten Beobachtung zeigten, daß die derart bei einer vorübergehenden Krankheit angetroffenen Hautreaktionen in gleicher Weise bei einem mehr oder weniger pathologischen Dauerzustand der Haut auszulösen waren.

Diese Ergebnisse meiner Beobachtungen wiesen demnach auf die Möglichkeit einer akuten Entstehung vorübergehender, grob sinnfälliger, durch Flüssigkeitsansammlung verursachter Formveränderungen von umschränkten Gewebsteilen der kranken Haut hin, die von dem sichtbaren Füllungszustand der Blutgefäße und deren voller Funktionsfähigkeit unabhängig zu sein schien.

In diesen Worten liegt schon die Richtung, in der die Bedeutung einer solchen Möglichkeit zu suchen ist, angedeutet. Die ganze Tragweite derselben und die hierauf fußende Fragestellung jedoch kann erst

nach genauer Darlegung und Würdigung aller herrschenden Auffassungen über die Pathogenese der urticariellen Quaddel ermessen werden; ich beginne daher mit diesen.

In *Mraceks* Handbuch der Hautkrankheiten vom Jahre 1902 schreibt *Wolff*, daß die genaue Entstehungsweise der urticariellen Efflorescenzen nicht vollständig aufgeklärt sei. Indem er dem Kapitel hierüber nicht viel mehr als eine halbe Seite widmet, erwähnt er die *Philippson*sche Embolietheorie, weist auf *Heidenhains* intravenöse Injektionsversuche mit urticariaerzeugenden Stoffen und deren lymphagoger Wirkung hin, führt *Jacquets* Beobachtungen an, welche die Notwendigkeit der Annahme einer äußeren Schädlichkeit als zweites Moment in der Urticariapathogenese dartun sollen, und lehnt schließlich die *Unna*sche Venenkontraktionshypothese ab. *Wolffs* eigene Stellungnahme geht wohl am besten aus den Worten hervor: „Die Quaddeln tragen . . . den Charakter einer fluxionären Hyperämie."

Im Laufe der Auseinandersetzungen über die Pathogenese der Urticaria wird sich zeigen, daß nichts der Erforschung der tatsächlichen Verhältnisse bei der Quaddelentstehung mehr hinderlich im Wege gestanden ist als die Anwendung von Schlagwörtern und die Sucht, alle klinischen Beobachtungen, histologischen Befunde und pathologisch-anatomischen Experimente nur daraufhin anzusehen, ob und inwieweit sie sich für diese oder jene gedanklich vorgebildete Theorie verwerten lassen. Die *Philippson*sche „Embolie"-Theorie möge als erstes Beispiel für diese Methode einer näheren Betrachtung zugeführt werden. *Philippson* fand eine Reihe von Stoffen, mit denen er sowohl auf der menschlichen Haut wie auf derjenigen von Hunden Urticaria hervorrufen konnte. Seine Experimente mit diesen Stoffen zeigten, daß bei Hunden auch nach Eliminierung der sympathischen Nerven durch äußere Reizung Urticaria zu erzeugen war; vor allem aber gelang es ihm, durch intraarterielle Injektion der gleichen Stoffe Urticariaquaddeln zum Vorschein zu bringen. Er schloß daraus, daß die von innen wie von außen entstehende Urticaria durch eine Gefäßreizung bewirkt würde, und zwar würden bei der ersten die pathogenen Stoffe auf dem Blutwege in die Haut gelangen und eine Gefäßwandalteration verursachen; daraufhin folge Kongestion und vermehrte Transsudation. Diese experimentell begründete Anschauung schien *Philippson* geeignet, im Verein mit einer neuen Auffassung von der Entstehung der rein erythematösen Hautveränderungen zur Stütze einer neuen Theorie heranzuziehen. Galten nämlich die erythematösen Erkrankungen seit *Landois* und *Eulenburgs* Definition aus dem Jahre 1867 und 1868 als *Angioneurosen*, so bemühte sich *Philippson*, sie der Gruppe seiner „*hämatogenen Entzündungen*" zuzuzählen. Weil die Urticaria auf einer Gefäßwandreizung beruhe, und „die Erytheme nichts anderes als auf dem Blutwege entstandene Entzündungen sind", stellte er die Urticaria vom anatomischen und pathogenetischen Standpunkt aus neben die Erytheme. Die Unterschiede seien nur Gradunterschiede, nämlich die von der aktiven Hyperämie bis zum serösen Transsudat. „Das flüchtige Reizödem (Urticaria) ist demnach ein Vorgang, welcher der Entzündung nahesteht, und welcher ebenso wie diese durch direkte äußere Einwirkung auf die Haut oder auf embolischem Wege hervorgerufen werden kann" . . . „*die Urticariakrankheit ist ein embolischer Prozeß.*" *Philippsons* Experimente und Beobachtungen haben mit Unrecht ihren Wert eingebüßt, weil er ihnen eine Deutung und vor allem einen Namen gab, welche beide für spätere Zeiten irreführend sein mußten. — Über *Heidenhains* Sekretionstheorie und ihre Bedeutung für die Ödempathologie im allgemeinen wie für die Urticaria im besonderen wird später bei anderer Gelegenheit gesprochen werden müssen. — *Jacquet* machte interessante Beobachtungen. Er hielt Extremitäten

Urticariakranker in einem dichten Watteverband und bemerkte, daß unter diesen die Entwicklung frischer Quaddeln ausblieb. Er zog daraus den Schluß, daß außer der inneren Ursache eine äußere Läsion bei der Entstehung der urticariellen Quaddel mitwirken müsse.

Unnas Venenkontraktionstheorie geht von folgenden Überlegungen aus. „Ein jedes Mißverhältnis in dem Kontraktionszustande der Hautarterien und Hautvenen, welches die auf dem Venenwege zurückkehrende Blutmenge einschränkt, führt zu einem spastischen Ödem der Haut." Diese Inkoordination schien ihm auf Grund klinischer Beobachtungen bei der Urticaria vorzuliegen. Er schreibt, daß einer lokalen Hyperämie von angioneurotischer Form die Anschwellung folge, wobei sich die Farbe in eine carminrote oder „noch mehr bläulich-rote, cyanotische" umwandle, und fährt dann fort: „Jetzt ist ein spastisches Hindernis der Blutabfuhr hinzugetreten, und die Venen bewältigen nicht mehr so wie im Anfange die ihnen zuströmenden Blutmengen." Abgesehen davon, daß die von *Unna* geschilderte Beobachtung sicherlich nur für den kleinsten Teil aller Urticariaquaddeln in ihrem Ablauf zutrifft und die Mehrzahl den direkten Übergang von hellroter Farbe zu anämischem Ödem zeigt, dem erst bei der Rückbildung eine Cyanose folgt, fehlt dieser Theorie jeglicher Beweis für das tatsächliche Auftreten eines Venenspasmus; schließlich würde dieser weder die lokale Beschränkung noch die Unmöglichkeit der Rückresorption erklären können. — Mit diesen Ausführungen wäre *Wolffs* kurzer Bericht über die Pathogenese der Urticaria im Nötigsten ergänzt. Ich muß aber noch auf die Anschauungen anderer, von *Wolff* nicht erwähnter Autoren eingehen, die vor der Jahrhundertwende eine Rolle spielten und für unsere späteren Betrachtungen von Wert sein werden.

Eulenburg sah die Urticaria als Folge einer Vasomotorenstörung an und rechnete sie seiner Lehre gemäß zu den „Angioneurosen". Diese Lehre sollte der Überzeugung Ausdruck geben, daß nicht nur die trophischen, sondern auch die vasomotorischen Nerven erkranken könnten. Demgemäß sahen *Köbner* und *Lewin* das Wesen der Erytheme in einer Störung des vasomotorischen Zentrums, während *Besnier* und *Doyon* auch einen lokalen Gefäßreflex bei den Erythemen anerkannten; diese Autoren betonten, daß bei deren Zustandekommen wichtiger als die materielle Ursache die individuelle Disposition sei. Auch *Kaposi*, ebenso *Auspitz* erkannten die Urticaria als Angioneurose an.

Im neuen Jahrhundert entbrannte der Streit um die Berechtigung dieser Lehre mit noch größerer Heftigkeit als vordem; insbesondere war es nun die Auffassung von der Pathogenese der Urticaria, die am meisten umstritten wurde. Als ob diese sozusagen das Wahrzeichen des Sieges darstellen würde, so waren die Kampfparteien, hie Verfechter der Angioneurosenlehre, hie Anhänger der hämatogenen Entzündung, bemüht, sie dem anderen zu entreißen und an die eigenen Fahnen zu heften. Wie sehr bis in unsere Zeit der Ausgang dieses Kampfes um Schlagworte als maßgeblich für unsere Anschauung von der Entstehung der urticariellen Quaddel erachtet wurde, davon gibt schon eine der letzten Veröffentlichungen von *Török* Zeugnis, deren Titel heißt: „Zur Anatomie und Pathogenese der Urticaria", und deren erster Satz mit den Worten beginnt: „Die Kontroverse über die Angioneurosen . . .!" Für die Angioneurosenlehre traten mehr oder weniger ein: *Neißer, Kreibich, Jankovsky, Jadassohn, Bruck.* Nach *Neißers* Meinung beruht die Urticaria auf einer Vasodilatatorenreizung; diese bewirke Gefäßerweiterung, arterielle Kongestionshyperämie mit gesteigerter Serum- und Lymphausscheidung. Versuche nach der *Ostroumoff*schen Art, elektrische Reizungen des Nervus lingualis an der Hundezunge, welche akutes Ödem verursachten, bildeten die Stütze dieser Ansicht. Außerdem sah *Neißer* in den von *Heidenhain* nachgewiesenen lymphagogen Eigenschaften urticariaerzeugender Stoffe insoweit einen

wichtigen pathogenetischen Faktor, als durch diesen eine Iritation der sekretorischen Fasern, welche die Gefäßendothelien beeinflussen, erfolge. So ist für *Neißer* die Urticaria eine sensible und gleichzeitig vasomotorisch-sekretorische Neurose. *Kreibich* teilt ganz *Neißers* Standpunkt hinsichtlich der Bedeutung des Nerveneinflusses bei der Urticaria im Sinne der Erzeugung eines angioneurotischen Ödems, hält es aber für möglich, daß aus der Angioneurose sich manchmal eine „echte Entzündung" entwickeln könne. Refraktometrische Untersuchungen, welche zeigten, daß die Ödemflüssigkeit einer Urticariaquaddel kein Transsudat und keine Lymphe, sondern wegen ihres hohen Eiweißgehaltes eher dem Blutplasma verwandt sei, ließen ihm diese Möglichkeit als gegeben erachten. *Jankovskys* wie *Jadassohns* Anschauungen weichen im wesentlichen nicht von *Neißers* Stellungnahme ab. *Bruck* faßt desgleichen die Urticariaquaddel als eine durch zentralen oder peripheren Nerveneinfluß entstandene Erscheinung auf, betont mehr noch wie *Kreibich* die nahe Verwandtschaft des „flüchtigen Ödems" mit der „Entzündung".

Der Vorkämpfer der Theorie von der „hämatogenen Entzündung" ist nach *Philippson Török* geworden. Ihm zur Seite stehen seine Mitarbeiter *Vas, Lehner, Kenedy.* Auf alle Argumente und Phasen des Streites um das Vorrecht beider großen Theorien einzugehen, muß ich mir trotz vieler interessanter Einzelheiten ersparen, da meine Darlegungen sonst zu weitläufig werden würden. Ich begnüge mich mit einer Übersicht über die Dinge, welche besonderen Wert für die Entwicklung der Anschauungen von der Pathogenese der Urticariaquaddeln haben dürften. *Török* sieht in der Urticariaquaddel die Folge einer flüchtigen Entzündung der Hautgefäße, in ihrer Flüssigkeit ein Exsudat. Die Kriterien dieser Auffassung werden naturgemäß durch die Einstellung, die *Török* und seine Anhänger zur Entzündungsfrage überhaupt einnehmen, bestimmt. Da sind es vor allem die *Cohnheim*schen Untersuchungen, die *Török* auch noch in letzter Zeit als das Maßgeblichste ansieht. Die Auswanderung weißer Blutzellen neben Ödem und Erweiterung der Blutgefäße stellt für *Török* den Inbegriff der akuten Entzündung dar. Nun hat *Vidal* bereits im Jahre 1880 die Auswanderung weißer Blutzellen aus den Gefäßen bei der Urticaria beschrieben. *Wolff*, dann *Philippson*, später auch *Jadassohn* und *Rothe* haben die gleichen Befunde bei der Urticaria erhoben. *Gilchrist* sah die Auswanderung weißer Blutzellen auch bei der Urticaria factitia. All diesen positiven Befunden stehen noch mehr negative gegenüber. *Török* erklärt diese Unterschiede mit dem verschiedenen Alter der Efflorescenzen und glaubt, daß die älteren Efflorescenzen häufiger und mehr Emigration aufweisen als jüngere. Er selbst hat die positiven Befunde um eine ganze Reihe vermehrt, und zwar handelt es sich dabei um Urticariaquaddeln verschiedenster Herkunft, als da sind endogene und ektogene Typen, experimentelle Quaddeln beim Hunde und dermographische Erscheinungen. Ebenso wie auf die Emigration zelliger Elemente legt *Török* großen Wert auf den Eiweißgehalt der Quaddelflüssigkeit als weiteres Beweismittel von deren entzündlicher Pathogenese. Gemeinsam mit *Vas* hatte *Török* den Eiweißgehalt urticarieller Blasen untersucht und einen Wert gefunden, der um ein Vielfaches größer war als der von Transsudaten des Unterhautzellgewebes und beinahe den Wert von peritonealen Exsudaten erreichte. *Jadassohn* wandte gegen diesen Befund die Möglichkeit eines diagnostischen Irrtums bei den untersuchten Fällen ein. *Kreibich* und *Polland* bestätigen *Töröks* und *Vas*' Feststellungen, gaben ihnen aber eine andere Deutung — denn sie waren Anhänger der Angioneurosenlehre. Mit Sicherheit glaubte *Török* aus der Tatsache des erhöhten Eiweißgehaltes der urticariellen Flüssigkeit eines zu schließen, daß nämlich die Gefäßwand abnorm durchlässig geworden sei, und daraus ergebe sich wieder die Analogie mit der entzündlichen

Gefäßveränderung. Auch diese Folgerungen lehnt *Jadassohn* ab; er erklärt die Ansicht, daß die Urticaria auf eine Gefäßwandalteration zurückzuführen sei, die durch unmittelbare Einwirkung toxischer Stoffe auf die Endothelien zustande komme, für unbewiesen und schreibt dann: „Die Annahme eines eigenartigen (nervösen?) Einflusses, welcher das Ödem bedingt, erscheint mir auch jetzt als kaum entbehrlich; dieser könnte sehr wohl an den peripheren Gefäßganglien mit oder ohne Umweg durch das Zentrum angreifen.“ — *Török* beschränkte sich nicht nur darauf, klinisch, histologisch, wie chemisch und experimentell, Beweise für die Richtigkeit seiner eigenen Auffassung zu erbringen, sondern er versuchte auch, Unstimmigkeiten in den Anschauungen seiner Gegner nachzuweisen. So entkräftete er *Neißers* Stütze der angioneurotischen Auffassung von der Entstehung der Urticariaquaddel mit dem Hinweis auf die Versuche von *Rogowicz, Memonides* und *Dourdouffi*; diese Autoren zeigten, daß die Schwellung der Zunge auf Nervenreizung nur durch Lymphvermehrung bedingt sei; auch *Bruck* habe keine Zeichen von Entzündung histologisch hierbei nachweisen können. Dem Hinweis *Neißers* auf die *Heidenhain*sche Sekretionstheorie glaubt *Török* die Anschauungen von *Starling* und *Bayliss*, und auch *Cohnstein*, entgegenhalten zu können; diese behaupten nämlich, daß für einen Teil der von *Heidenhain* aufgedeckten Vorgänge die Annahme eines Filtrationsprozesses genüge. Zu noch schrofferer Ablehnung der *Heidenhain*schen Lehre sind andere Forscher gelangt, so beispielsweise *Ellinger*. Er schreibt, daß keine Erscheinung bei der Lymphbildung im Widerspruch zu den Gesetzen der vereinten Filtrations- und Diffusionswirkung stehe. — Selbst die sogenannte reflektorische und psychogene Urticaria will *Török* der angioneurotischen Deutung entziehen und gibt auf Grund der bekannten *Pawlow*schen Untersuchungen zu bedenken, ob nicht diese Arten von Urticaria auf dem Umwege einer abnormen Verdauung, deren Stoffwechselprodukte in das Blut gelangen würden, entstehen könnten.

Bemerkenswert ist der zwischen den beiden zuletzt geschilderten großen Theorien vermittelnde Standpunkt von *Winternitz*. Er kam ähnlich wie vor ihm *Baum* auf Grund von Experimenten zu dem Schluß, daß bei im Blute zirkulierenden urticariagenen Substanzen eine Reizwirkung mindestens ebenso früh auf zentrale und periphere vasomotorische Apparate als auf das Wandgewebe der Gefäße zu erwarten sei! Bedeutung scheint mir den Feststellungen von *Biedl* und *Kraus* zuzukommen, welche lehren, daß die anaphylaktischen Gifte, die nach *Bruck* bei der Urticaria ex ingestis eine große Rolle spielen, eine Vasodilatation peripherer Gefäße hervorrufen.

Die Zahl der Autoren, die unbekümmert um den Streit über „Angioneurose oder Entzündung“ experimentell der Pathogenese der Urticaria auf die Spur kommen wollten, ist verschwindend gering. Die Mehrzahl solcher Versuche betrifft die Urticaria factitia. Da hat *Caspari* festgestellt, daß die Aufhebung der Sensibilität durch Chloroformierung die Erscheinung nicht beeinflußt. *Mesnet* zeigte an einem Fall von Hemianaesthesia, *Kalindero* bei einem Leprakranken an anästhetischen Stellen gleiche dermographische Symptome wie auf der ästhetischen Haut. *Wolff* konnte durch Anwendung von Kälte die Entstehung der Urticaria factitia verlangsamen. *Jadassohn* brachte durch cutane Adrenalininjektion Morphiumquaddeln schneller zur Abflachung und vollständigen Involution. Er schließt daraus, wie auch aus einem Methylenblauinjektionsversuch, daß in der Urticariaquaddel eine beschleunigte Zirkulation herrsche, daß ein dauernder Abfluß und eine dauernde Erneuerung, solange der Reiz anhielte, statthabe. Gemeinsam mit *Rothe* legt er seinen Standpunkt mit den Worten dar: „Falls die Haut auf einen Stoff schnell mit Gefäßerweiterung und Exsudation reagiert und ihn dadurch fortschafft, resultiert die Urticaria. Ist das Gewebe weniger wider-

stands- bzw. reaktionsfähig, so resultiert Gewebsschädigung und reaktive Entzündung." *Darier* hat folgende Anschauung: „Die klinische Beobachtung zeigt, daß das Exanthem der Urticaria unzweifelhaft entsteht aus einer lokalen Überfüllung der cutanen Blutgefäße, verbunden mit einem ödematösen Exsudat, besonders im Papillarkörper, das in die Subcutis, seltener bis in die Epidermis vordringen kann. Die Derbheit der urticariellen Erhebung, die weiße Verfärbung durch die Kompression der Blutgefäße, die Loslösung der Epidermis bei der bullösen Form beweisen, daß das Plasma unter starkem Druck ausgepreßt wird." *Jadassohn* fügt dem in einer Fußnote hinzu: „Die Stimmen mehren sich, daß die Urticaria eine leichteste Form der cutanen Entzündung darstellt. Ich selbst sehe sie als eine, infolge der Eigenheit der sie bedingenden Reize, in ihrem Ablauf besonders charakterisierte Entzündungsform an." *Jadassohn* hat damit seine Auffassung gegen früher erheblich geändert!

Ich komme zu den mehr physiologischen Arbeiten, die sich bestreben, ohne jegliche Voreingenommenheit aus den Einzelheiten bei den lokalen vasomotorischen Reaktionen eine Gesetzmäßigkeit für die Entstehung aller Erscheinungen abzuleiten. Da ist zunächst eine klinische Studie von *L. R. Müller* zu erwähnen. Aus seiner exaktesten Analyse des Dermographismus ist zu entnehmen, daß die Zellen der Hautcapillaren auf taktile Reize wie quergestreifte Muskeln kontrahieren, zuweilen vor der Kontraktion noch Erschlaffung zeigen, daß es sich also bei dem dermographischen Vorgang um eine direkte Reizung der Hautgefäße handelt. die den Austritt von seröser Flüssigkeit aus den Capillarwandungen zur Folge hat. Die Urticaria factitia beruhe auf einem veränderten Chemismus der Haut und habe keinerlei Bedeutung im Sinne eines neuropathischen Zeichens. — Den genauen physiologischen Ablauf aller lokalen vasomotorischen und auch galvanischen Reaktionen, man könnte sagen, ihren Antrieb und ihren Mechanismus, zu ergründen, hat sich *Ebbecke* in mehreren Arbeiten zur Aufgabe gestellt. Seine Methode steht als rein physiologische, die mit den Grundfragen wie mit einzelnen Bausteinen beginnt und sie zusammensetzt, den halb oder ganz fertigen, unter dem einseitigen Gesichtswinkel der Angioneurose oder der hämatogenen Entzündung kombinierten Konstruktionen einzelner Teile klinischer Beobachtung und pathologischer Anatomie gegenüber. So ist es nicht verwunderlich, daß *Ebbecke* u. a. diese Schlagworte ablehnt, weil sie eine gänzlich falsche Fragestellung abgeben, und daß er auch der *Unna*schen Theorie jeden Wirklichkeitsboden entzieht. Im einzelnen weist *Ebbecke* nach, daß die Quaddelbildung als letzter und stärkster Grad der lokalen vasomotorischen Reaktion mit gleichzeitiger Hyperämie und ödematöser Durchtränkung des Gewebes anzusehen sei, und daß die Urticaria factitia zwar sehr starken individuellen Schwankungen der Empfindlichkeit unterworfen, aber dennoch auf bestimmte Reizbedingungen hin bei jedem Individuum auszulösen sei; am geeignetsten dazu sei der von ihm angegebene Stichelreiz mit 20—30 Nadelstößen. Die Quaddelbildung stellt somit nach *Ebbecke* die höchste Stufe der lokalen vasomotorischen Reaktion im Sinne eines Stufengesetzes dar, und wir müssen uns daher mit den Gesetzen dieser Reaktion, so wie *Ebbecke* sie darlegt, näher vertraut machen: Der Erfolg der Gefäßreizung beweist, daß die „Resorptionssubstanz" sich in den Gefäßwänden befindet. Die Erweiterung der Capillaren folgt nicht den Gesetzmäßigkeiten glatter Muskelfasern, während das Nachblassen eine Reaktion contractiler Elemente darstellt. Die Eigentätigkeit der Hautcapillaren wird betont. Hinsichtlich Stromverlangsamung und Transsudation bei der lokalen vasomotorischen Reaktion (L. V. R.) ergibt sich die Mitwirkung eines muskulären Faktors. Stärkere Reize bringen die Arterien, ganz schwache Reize die Capillaren durch direkte Beeinflussung der contractilen Wandungen zur Kontraktion. Bei der L. V. R. handelt es sich aber nicht nur

um einen Gefäß-, sondern um einen allgemeinen Gewebsreiz, um eine Hautreizung. Chemische Umsetzungen im individuell verschiedenen Hautstoffwechsel spielen eine Rolle; Stoffwechselprodukte des gereizten Gewebes bewirken neben der direkten mechanisch-funktionellen Hyperämie eine Gefäßerweiterung. „Ein tätiges Organ scheidet Stoffwechselprodukte aus, die gefäßerweiternd wirken.“ So verursacht die Steigerung der H-Ionenkonzentration vermehrte Durchblutung, während stärkere Konzentration von Säuren und Alkali Gefäßverengerung bewirkt. Die Hautreaktion zeigt insoweit andere Verhältnisse, als sowohl geringere wie auch stärkere Konzentration Rötung ergibt; in dieser Erscheinung zeigt sich eben die indirekte Wirkung durch Stoffwechselprodukte. So kommt *Ebbecke* zu der Auffassung einer chemischen Regulierung der Blutverteilung als Parallele zur nervösen Koordination. Gewebsextrakte, Eiweißprodukte sind sowohl Lymphagoga als Urticaria erzeugende Mittel, sie wirken allgemein oder lokal, je nach ihrer Stärke, gefäßerweiternd. Das lokale Reizödem ist Ausdruck einer funktionellen Lymphorrhöe. Die Beteiligung des Gewebes bei der Quaddelbildung in diesem Sinne wird auch wahrscheinlich gemacht durch die auf Epidermisreizung hin erfolgende längere Latenz gegenüber der direkten Capillarwirkung. Der *Heidenhain*schen Sekretionstheorie der Capillarepithelien und auch der alten Filtrations- und Diffusionstheorie wird *Ashers* cellularphysiologische Theorie gegenübergestellt, derzufolge eine Konzentration schädlicher Abfallstoffe in den Zellen eine sie verdünnende Flüssigkeitsansammlung (Ödem) veranlasse, ebenso wie die Ermüdungsstoffe im Muskelgewebe Wasseranziehung bewirken würden. Schließlich weist *Ebbecke* nach, daß es bei der L. V. R. zu einer Umstimmung der Gewebsreaktion und Zellerregbarkeit kommt, und zeigt in diesem Sinne die Zusammenhänge zwischen Urticaria als anaphylaktischer Reaktion nach Sensibilisierung, Anaphylaxie als cellulärer Reaktion und *Blochs* cellulärer Allergie und histogener Diathese. Aus der Tatsache, daß die L. V. R. am Binde- und Narbengewebe fehle, schließt *Ebbecke* auf eine Reaktion von Epithelien. Nach alledem würde die L.V. R. durch das Zusammenwirken dreier Dinge, eines nervösen reflektorischen Faktors, eines peripheren muskulären und eines lokalen cellulären bedingt. Da die gleichen Bedingungen für die Entzündung zuträfen, sieht *Ebbecke* in der L. V. R. den Vorläufer, das Anfangsstadium der Entzündung. — Im Vordergrunde stehen also nach *Ebbecke* die Gewebsvorgänge, Änderungen des Gewebsstoffwechsels oder der Zellfunktionen, deren Produkte mittels chemischer Regulierung erst sekundär Capillarerweiterungen verursachen. So kommt *Ebbecke* zu dem Begriff der langsamen protoplasmatischen „Zellerregung“. *Ebbecke* bringt für diese Anschauungen Nachweise mittels elektrischer Erscheinungen. Auf diese muß deswegen eingegangen werden, weil sie Berührungspunkte mit meinen späteren Versuchen und deren Deutung bringen werden. Reiben der Haut an einer Elektrodenstelle setzt den Hautwiderstand stark herab, auch wenn durch Abbinden eine stärkere Durchblutung als Ursachenmöglichkeit ausgeschaltet wird. Es handelt sich bei diesem Vorgang um Schwankungen der Membranpolarisierbarkeit, d. h. der elektrischen Durchlässigkeit und „Permeabilität“. Die lokale galvanische Reaktion (Einfluß der Hautreizung auf Wechselstrom = Null!) läßt sich somit dem psychogalvanischen Reflexphänomen und dem neurogalvanischen Reflex als Drittes angliedern. Der Frage Kernpunkt sei die Membranpermeabilität und ihre funktionelle Änderung. In den Epithelien sei die Ursache der lokalen galvanischen Reaktion zu suchen; diese sei streng auf den gereizten Bezirk beschränkt. Die galvanische Reizwirkung bewirkt Widerstandsherabsetzung, sie erhöht die elektrische Ionendurchlässigkeit. *Gildemeisters* Polarisationstheorie, *Munks* physikalische Erklärung ergänzt *Ebbecke* durch eine biologische Deutung und kommt zu dem Schluß, daß die als Wirkung galvanischer und faradischer Ströme ein-

tretenden Widerstandsänderungen der Haut gleichartig sind den Änderungen bei mechanischer Reizung, gleichartig den Erscheinungen bei der L. V. R. und gleichartig an lebender und überlebender Haut, und daß sie als Reizerscheinungen der lebenden Epithelzellen zu deuten sind. Die individuelle Verschiedenheit des elektrischen Widerstandes sei ein Symptom der verschieden lebhaften Zelltätigkeit (Basedow, Myxödem).

Es würde zu weit führen, noch auf die weiteren Darlegungen über die Beziehungen, die zwischen Hautströmen und Widerstandsänderungen von Zellmembranen bestehen, und auf die *Höber* hingewiesen hat, sowie auf *Bernsteins* Membrantheorie usw. einzugehen. Nur noch eine Feststellung sei wiedergegeben, das ist die von der Autonomie der Epithelzellen, welche der der glatten Muskeln und Drüsenepithelien gleichkomme und unabhängig von Nerven und undifferenziert sei. So ist es *Ebbecke* anscheinend gelungen, mit dem Nachweis lokaler Gewebsstoffwechseländerung auf elektrischem Wege in dem Eigenleben der Epidermiszellen, von denen bisher nur die Funktionen als Sinnesorgan, Schutzdecke, Ausscheidungsorgan u. dgl. bekannt waren, neue Möglichkeiten aufzudecken und damit die Grundlage zu vielen klinischen Folgerungen zu geben. Es ist außerordentlich interessant zu sehen, daß die Empirie unabhängig von *Ebbecke* sich diese bereits zu Nutzen gemacht hat (*Weichardt, Bier!*). Der Wert dieser Forschungen für die Pathogenese der urticariellen Quaddel wird sich in den späteren Ausführungen erweisen. Einer Einzelheit sind *Gildemeister* und *Scheffler* bereits nachgegangen, und zwar in der Frage der Entstehung der Urticaria factitia; sie fassen mit *Ebbecke* die dermographische Quaddel auf als hervorgebracht durch Stoffe, die aus den gedrückten Hautstellen stammen, sind aber der Meinung, daß diese Stoffe nicht auf den Reiz hin gebildet werden, sondern schon vorher in den Zellen vorhanden sind und erst durch den Druck aus den Zellen herausgepreßt werden. Aus Versuchen schlossen diese Autoren, daß die Durchlässigkeit der Zelloberflächen durch Chloroformumschläge vermindert werden kann.

Nach diesen Darlegungen über die Wirkung lokaler Stoffwechselprodukte dürfte es am Platze sein, auf die Bedeutung hinzuweisen, welche *Pulay* den im Körperkreislauf mehr oder weniger pathologisch vorkommenden Stoffwechselprodukten bei der Entstehung banaler wie auch anscheinend spezifischer Hautkrankheitsformen zuschreiben möchte. *Pulay* hat zahlreiche Blutanalysen bei Ekzem-, Urticaria- und anderen Kranken, so auch bei solchen mit Lupus erythematodes usw. angestellt und hat da bald diesen, bald jenen Stoff, sei es Harnsäure oder Cholesterin oder Calcium oder sonst etwas vermehrt oder vermindert gefunden. Einer Reihe dieser Stoffe hat er je nach Konzentration oder Säure- und Alkaliwirkung quellende oder entquellende Eigenschaften im Gewebe zugesprochen und glaubt, auf diese Weise pathogenetische Deutungen des Ekzems, der Urticaria, des Lupus erythematodes usw. geben zu können. Was insbesondere die Urticaria angeht, so erklärt *Pulay* auf Grund einiger Beobachtungen, bei denen er Vermehrung im Harnsäurespiegel, auch des Kalkgehaltes sowie Hypercholesterinämie fand, daß abnorme Säurungsverhältnisse aus physiko-mechanischen Gesetzen heraus zu den Quellungszuständen im Gewebe führten, denen Papel, Quaddel, Jucken usw. entspräche. Abgesehen davon, daß oft solche pathologischen Zusammensetzungen des Blutes, wie *Pulay* sie hier bei der Urticaria und manchen anderen Hautkrankheiten fand, ohne jegliche Hauterscheinungen bei anderen Krankheiten anzutreffen sind, während andererseits oft den gröbsten Hautkrankheiten kaum eine Blutveränderung entspricht, dürfte es schwierig sein, der Mannigfaltigkeit dieser Ursachen gegenüber, die in manchen Fällen gleicher äußerer Krankheit chemisch direkt entgegengesetzte Blutbefunde aufweist, ihre fast monotone Wirkung auf eine gemeinsame Formel zu bringen. Eine Angleichung

an die morphologischen Verhältnisse versucht *Pulay* überhaupt nicht, was beispielsweise bei der Urticaria, deren Flüssigkeitsansammlung nur zum Teil cellulär, hauptsächlich aber interstitiell ist, die demnach nicht nur auf Quellung, sondern in der Hauptsache auf Schwellung beruht, unmöglich sein dürfte. Außerdem fehlt den *Pulay*schen Anschauungen die experimentelle Stütze.

Die physiko-chemischen Vorstellungen, welche *Pulays* Gedankengang zugrunde liegen, entstammen den kolloid-chemischen Theorien über diffuse und lokale Ödembildung; auf diese muß ich deswegen ausführlicher eingehen, weil sie den Gegenpol zu den Betrachtungen in den ersten Kapiteln über die Pathogenese der Urticaria darstellen, und weil diese Theorien sich in den letzten Jahren mehr und mehr einen Platz in der pathologisch-anatomischen wie in der physiologischen Wissenschaft, wenn auch vorerst nichts anderes als einen Kampfplatz, erobert haben. Es handelt sich im großen und ganzen um das Bestreben, die scheinbar vitalsten Vorgänge mehr oder weniger mechanistisch, sei es nun physikalisch oder chemisch oder kolloid-chemisch, zu erklären.

Zwei Sätze seien an den Anfang dieser Ausführungen gestellt, weil sie mir überaus programmatisch erscheinen: „Alle Lebenserscheinungen spielen sich ab in einem kolloidalen System" (*Wo. Ostwald*), „Biologisches Geschehen ist die Wechselwirkung zwischen Kolloiden und Ionen" (*Wo. Ostwald* auf der Jahrhundertfeier deutscher Naturforscher und Ärzte, Leipzig 1922). Um mit Verständnis den weiteren Ausführungen *Ostwalds* und anderer Forscher gleicher Richtung begegnen zu können, ist es nötig, mit den einfacheren, rein mechanischen Deutungsversuchen vitalen Geschehens zu beginnen. „Die mechanischen Leistungen der Rhizopoden, der nackten und geschalten Amöben also, der Myxomyceten und jedenfalls auch der Leukocyten, denen in allem Amöbennatur anhaftet, lassen sich ohne weiteres auf Grund der Flüssigkeitsmechanik greifbar darstellen", sagt *Rhumbler*. Als das Spiel einer veränderlichen Oberflächenspannung sieht sie *Berthold* an. Die Amoeba verrucosa vermag Oscillarienfäden von 20facher Länge ihres eigenen Leibes in ihrem Innern zu einem Knäuel aufzurollen. Mechanische Analogien: ein Chloroformtropfen in Wasser wickelt mit gleicher Ruhe einen Schellackfaden nach demselben System wie die Amöbe auf. Bringt man ein überschellacktes Glasfädchen mit einem im Wasser liegenden Chloroformtropfen in Berührung, so wird es von dem Chloroformtropfen importiert. Das Chloroform löst dann aber allmählich die Schellackrinde ab, und nun wird, da der entrindete Glasfaden eine größere Adhäsion zum umgebenden Wasser hat, der Glasfaden wie eine Fäkalie nach außen ins Wasser abgeworfen. In analoger Weise nimmt eine Amöbe eine Diatomee auf, um nach Lösung des Weichkörpers der Diatomee den Panzer derselben nach außen abzustoßen. Der „Gestaltungstrieb" bei Schalenregenerationen der Foraminiferen ist ein rein physikalischer Faktor. *Bütschli* erzeugte Strahlungs- und Kernspindelsysteme in flüssiger Gelatine entsprechend dem Vorgang der Zell- und Kernteilung mit Strahlungssystem. *Rhumbler* kommt trotz alledem zu der Überzeugung, daß die Zellmechanik keine restlose Erklärung für das Zellenleben gibt! Der Unterschied zum künstlichen Zelltropfen liegt darin, daß der Mechanismus der lebenden Zelle transitorisch physikalische Zustandsänderungen und Zustandsvariationen durchläuft, die durch Stoffwechsel und Alterationen bedingt sind. Ein einfaches Beispiel veranschaulicht diesen Unterschied: wenn zwei Amöben einen Oscillarienfaden aufrollen, von zwei Seiten, bis sie wie zwei Schlangen am gleichen Beutestücke aneinanderliegen, läßt schließlich eine Amöbe den Faden wieder aus! Das können die Chloroformtropfen mit ihrem Schellackfaden nicht. Immerhin glaube ich, gewinnen die Vorstellungen, die beispielsweise *Ebbecke*, wie wir sahen, vom autonomen Leben der wenig differenzierten Epithelzelle hat, an Inhalt durch solche Darlegungen.

Was die uns hier am meisten interessierende Aufnahme von flüssigen Substanzen, insbesondere Wasser, angeht, so hat sich am eingehendsten *M. H. Fischer* mit dieser Frage von der chemisch-physikalischen und kolloidalen Seite beschäftigt. Für *Fischer* ist das Problem der Wasserbindung durch den Organismus unter normalen Bedingungen ein Problem der Wasserbindung durch das Protoplasma. Die Pflanzenphysiologie gibt Beispiele plasmolytischer Erscheinungen: man kann Zellen durch Wasserabsorption zum Bersten bringen ohne Zirkulationssystem. So liegt für *Fischer* die Ursache der Ödembildung in den Zellen, im Gewebe selbst. Die Gewebe werden nicht ödematös, weil Wasser in sie hineingepreßt wird, sondern infolge gewisser in ihnen stattfindenden Veränderungen werden sie veranlaßt, Wasser aus jeder erreichbaren Quelle zu absorbieren. Zahlreiche Experimente ließen *Fischer* die Ansicht gewinnen, daß die Wasserbindung durch Muskeln und Augapfel in vollkommen analoger Weise wie die Wasserbindung durch Fibrin oder Gelatine, d. h. in Laugen und Säurelösungen stärker, durch Elektrolyte beeinflußbar, durch Nichtelektrolyte unbeeinflußbar vonstatten gehe. Er lehnt *Pfeffers* Theorie, nach welcher der osmotische Druck der Regulator für den Wassergehalt der Zelle darstelle, ab. Die osmotische Theorie bedürfe der unbewiesenen Annahme von Membranen und ließe den Vorgang der Stoffewanderung in das Innere der Zelle ungeklärt. *Fischer* sieht nach allem die Ursache der Ödembildung in der Erhöhung der Kolloidaffinität für Wasser durch Säurung. Die durch Insektenstich verursachte Quaddel sei demnach der Typ eines lokalen, durch Säure verursachten Ödems. Die gleiche Quaddel läßt sich auf der Gelatineplatte nachahmen! So wie die therapeutische Wirkung der salinischen Mittel und Diuretica auf das allgemeine Ödem ein Beweis für die Richtigkeit seiner Auffassung sei, ebenso stelle der Erfolg der Ammoniakumschläge bei Insektenstichen eine Stütze seiner Anschauung über die urticarielle Quaddel dar. Vor allem sei der pathologische Kohlensäureüberfluß in den Geweben die Ursache der Ödeme (Lungenödem bei Sauerstoffmangel im Parenchym; toxische Stoffe der Nephritis als Ursache des Ödems). Der Quellungsgrad der Gewebe folgt mit fortschreitender Verminderung der Erhöhung der Salzkonzentration. Die Vorliebe des Körpers für bestimmte Lokalisationen der Ödeme bei den verschiedenen klinischen Formen entspricht den verschiedenen Kolloiden der einzelnen Gewebe. Schließlich kommt *Fischer* zu der Überzeugung, daß es Sache der Gewebe selbst ist, aus dem Blutstrom Flüssigkeit aufzunehmen oder nicht, und daß die Einflußnahme des Zirkulationssystems auf das Wasserbindungsvermögen nur indirekt durch Zuführung bedrohlicher Stoffe gegeben sei. Daß *Fischer* den Tropismus, die Urinsekretion, sogar das Wachstum mit seiner Kolloidtheorie erklärt, sei nur nebenbei bemerkt.

Wo. Ostwald hat auch die elektrischen Erscheinungen der Kolloide untersucht und gezeigt, daß die Kolloide verschiedene elektrische Ladung haben, denen verschiedene Eigenschaften zukommen. So steigen negativ geladene Kolloide im Filtrierpapier unzersetzt mit ihrem Dispersionsmittel auf, während positiv geladene Kolloide an der Eintauchgrenze festgehalten werden. Die Wanderungsgeschwindigkeit der Kolloide sei etwa die der Ionen. Die spezifischen Eigenschaften der Kolloide sind vor allem Koagulationen. Die Kolloide tragen das Kennzeichen großer Instabilität. Die Quellungsvorgänge bei den Plasmakolloiden geben nach *Ostwald* die Ursache für die Gastrulation wie für die Muskelkontraktionen ab. In der Ödementstehung hat *Ostwald* die Anschauung von *Fischer*; auch die Entzündung sei ein kolloid-chemisches Problem.

Der Niederschlag all dieser Anschauungen zeigt sich z. T. deutlich in manchen klinischen Arbeiten, womit indes durchaus nicht gesagt sein soll, daß es sich dabei um eine direkte Beeinflussung oder Übernahme handelt; es scheinen da vielmehr

oft verschiedene Wege zum gleichen Ziel geführt zu haben. So kommt *Ellinger* auf Grund experimenteller Versuche zu der Überzeugung, daß die Bedeutung des Wasseranziehungsvermögens oder des Quellungsdruckes der Eiweißsole für den Flüssigkeitsaustausch unter normalen Verhältnissen und für die Entstehung und Resorption von Ödemen deutlicher als bisher erwiesen sei, daß insbesondere bei der Lymphbildung, der Resorption aus dem Gewebe ins Blut und beim Ödem der Quellungsdruck der gelösten Eiweißkörper in Blut und Gewebe eine entscheidende Rolle spielt, und daß demgegenüber beim Ödem die Gefäßdurchlässigkeit nicht ausschlaggebend sei. Diese Anschauung hat vor *Ellinger* bereits *Eppinger* vertreten, der überhaupt die wertvollste und klarste Stellungnahme diesen für uns wichtigen Fragen gegenüber einnehmen dürfte. *Eppinger* erkennt die wasseranziehende Wirkung der Kolloide an, weist nach, daß das Primäre beim Ödem die qualitative Änderung der Gefäßpermeabilität sei insoweit, als Eiweiß übertrete, und dieses pathologisch übergetretene Eiweiß kraft seiner großen molekularen Zusammensetzung zu Quellungen führe und die Kochsalzausscheidung verhindere. Wie beim Glomerulus komme es auch an den Capillarendothelien des Unterhautzellgewebes beim Übertritt von Albuminen in die Gewebe zu Ödemen. Während *Klemensiewicz* glaubte, daß die ödematöse Schwellung aus der vermehrten Füllung der Lymphräume des Gewebes und der gesteigerten Quellung der zelligen und faserigen Bestandteile mit Auseinanderweichen der Gewebselemente entstanden wäre, vertritt *Eppinger* die Anschauung, daß es sich beim menschlichen Ödem um eine Flüssigkeitsansammlung innerhalb der Gewebsspalten handelt, daß also das Ödem ein intercellulärer Vorgang sei und nicht ein cellulärer. Er wendet sich daher scharf gegen *Fischers* diesbezügliche Auffassung (damit auch *Pulay* treffend), der er eine Verwechslung von Quellung und Schwellung zugrunde legt.

Die vorstehenden Ausführungen über die bisherigen Anschauungen von der Pathogenese der Flüssigkeitsansammlungen in der Haut, von denen die urticarielle Quaddel nur einen Sonderfall darstellt, erheben nicht den Anspruch auf Vollständigkeit in dem Sinne, als ob nun alle jemals aufgestellten Theorien oder mehr oder weniger begründeten Äußerungen bis zu den aphoristischen Bemerkungen herab hier dargelegt worden wären. Eine solche Darstellung verbietet sich der Weitläufigkeit halber von selbst. Was ich zeigen wollte, läßt sich kurz dahin zusammenfassen, daß es in der Hauptsache 4 Richtungen in der Anschauung über unseren Gegenstand gibt. Die erste erblickt das maßgebliche Geschehen *in den Gefäßvorgängen, sowohl was auslösendes Moment als auch Erfolgsorgan betrifft* — und da gehören die sich selbst für unverträglich haltenden Theorien der Angioneurosen und der hämatogenen Entzündung zusammen in eine Gruppe; die zweite Richtung verlegt *das auslösende Moment in das Gewebe*, erkennt aber *als Erfolgs- und Wirkungsorgan das Gefäßsystem an — L. R. Müller, Ebbecke, Gildemeister usw.*; die dritte Richtung *verlegt den ganzen Mechanismus in das Gewebe und in die Zellen, als die Stätten kolloidaler Funktionen*, und schätzt die Rolle des Zirkulationssystems bis zum Verschweigen gering ein — *M. H. Fischer, Wo. Ostwald* usw.; die vierte Richtung schließlich *koordiniert alle Vorgänge am Gefäßsystem mit denen*

in den Gewebsspalten und den Zellen und verknüpft sie zu wechselseitigen Beziehungen — *Eppinger, Ellinger.*

Meine eingangs mitgeteilten Beobachtungen schienen auf den ersten Blick geeignet zu sein, eine Stütze für die Anschauungen der Vertreter der dritten Richtung (*Fischer, Ostwald*) abgeben zu können, denn sie schienen daraufhin zu deuten, daß dem Kreislauf, den Gefäßen und ihren Funktionen keine ausschlaggebende Rolle bei der Quaddelbildung zukomme, daß diese also ein rein geweblicher Vorgang sei. Die wohl begründeten Auffassungen der Vertreter der anderen Richtungen indes, insbesondere so die von *L. R. Müller, Ebbecke* sowie die Ablehnung der kolloid-chemischen Hypothese als alleiniger Erklärung der Quaddelentstehung durch *Eppinger*, mahnten zur Vorsicht und ließen es angezeigt erscheinen, den Vorgängen bei der Quaddelbildung einmal im einzelnen in der Richtung jener zufälligen Beobachtungen nachzugehen, das Zustandekommen und die Bedeutung der Einzelerscheinungen nach Möglichkeit zu erforschen, schließlich ihre wechselseitigen Abhängigkeiten festzustellen.

Die Fragestellung, die sich aus alledem ergibt, ist daher folgende: *Welcher Art sind die Gefäßreaktionen bei einem zur Quaddelbildung führenden Reiz, welche Bedeutung haben sie für diese, sind sie Ursache oder Folge der Quaddelbildung, begleiten sie mit den ihnen eigenen Reaktionen einen vornehmlichen Gewebsprozeß in mehr oder minder unterstützender Weise, sind sie überflüssig, oder sind sie nötig, um den Gewebsprozeß auf indirektem Wege überhaupt zu ermöglichen? Wie sind demnach die Vorgänge bei der Quaddelentstehung?*

Methodik.

Um einer solchen Fragestellung experimentell nachgehen zu können, d. h. um vergleichende Untersuchungen über den Mechanismus, über Formen und Zeitablauf der Quaddelbildung unter den verschiedensten Zirkulationsbedingungen anstellen zu können, mußte zunächst eine Methode der Quaddelerzeugung gefunden werden, deren Reizstärke genau dosierungsfähig und registrierbar war. Die üblichen mechanischen und chemischen Mittel glaubte ich daher von vornherein ausschließen zu müssen, auch konnten die letzten deswegen nicht in Frage kommen, weil sie eine direkte Beobachtung mit dem Capillarmikroskop unmöglich gemacht hätten. Seit den Arbeiten von *O. Müller, Niekau, Saphier* u. a. ist die capillarmikroskopische Betrachtung aber ebenso unabweisbar für das Studium der Gefäßvorgänge der Haut geworden, wie es bis dahin die histologische Untersuchung war. So wählte ich eine Methode, deren Vorgänge jedem Dermatologen vom elektrolytischen Epilieren her bekannt sind; bei diesem Verfahren kann man nämlich zuweilen, besonders dann, wenn man die Platinnadel nicht peinlich genau in den

physiologisch gebildeten Haartrichter eingeführt hat, die Bildung kleiner Quaddeln beobachten. Diese Quaddeln tragen in allem den Charakter echter urticarieller Efflorescenzen.

Sie sind über das Hautniveau erhaben, scharf umschrieben, weiß oder hellrosa gefärbt, auf geröteter Umgebung und besitzen eine feste, manchmal geradezu derbe Konsistenz oder besser gesagt Turgescenz, denn sie sind imstande, kleine Eindrücke in elastischer Weise sofort wieder auszugleichen. Ihre Entstehung ist oft, wenn auch nicht immer, mit Juckreiz verbunden, der dann zumeist dem Hervortreten der Quaddel vorausgeht. Die Quaddeln zeigen die gleiche Vergänglichkeit wie alle anderen Urticariaquaddeln, d. h. sie verschwinden nach kürzerem oder längerem Bestehen wieder vollständig, ohne Spuren zu hinterlassen, und die Stellen, an denen sie aufgetreten sind, bleiben wie die gereizte Haut beim Dermographismus eine Zeitlang darnach gegen weitere Reize refraktär. Auch histologisch entsprechen sie in allem den bekannten Eigentümlichkeiten der Urticaria, wie sie beispielsweise von *Unna* und *Friböes* beschrieben werden, d. h. die Quaddeln zeigen seröse Durchtränkung des Epithels, interstitielles Ödem und mäßige Quellung der Bindegewebsbündel, während die Blutgefäße in den obersten Schichten verengt, in der Tiefe erweitert sind. Solche Quaddeln lassen sich, wie *Ebbecke* gezeigt hat, bei jedem Menschen, auf jeder normalen. nicht narbigen oder schwieligen Hautstelle durch bloße, einige Sekunden währende Berührung mit der Spitze einer galvanischen Nadel bei geringen Stromstärken sowohl von der Kathode wie von der Anode aus hervorrufen. Als Stromquelle kann man direkt das Stromnetz benutzen, soweit es Gleichstrom liefert, indem man diesen durch Lampenzwischenschaltung auf die Spannung von einigen Volt heruntarbringt, oder man bedient sich eines der zahlreichen Stromumformerapparate, wie sie zu medizinischen Zwecken allgemein benutzt werden, und entnimmt hier den galvanischen Strom, wobei es gleichgültig ist, ob dieser ganz pulsationsfrei ist oder nicht. Die benötigte Apparatur und ihr Gebrauch hat also den Vorzug der Einfachheit und der bequemeren Anwendbarkeit vor allen mechanischen Reizapparaten oder vor der Asepsis usw. verlangenden, außerdem schmerzlichen Injektionsmethode voraus. Insbesondere aber ist der Reiz, den man setzt, mit der Widerstandsschaltung abstufbar. Er kann am Ampèremeter in seiner Stärke abgelesen werden und ist mit Hilfe der Stoppuhr zeitlich zu bemessen. Form und Verlauf der Anoden- und Kathodenquaddel sind nach meinen Erfahrungen folgende: bei der Anoden- wie Kathodenreizung tritt meistens kurze Zeit nach Abnahme der Nadel rings um den Reizpunkt herum ein ca. zweipfennig- bis fünfmarkstückgroßes oder noch größeres Rötungsfeld auf, das der näheren Beschreibung bedarf. Das Rötungsfeld zeigt eine gleichmäßig hellrote Farbe, die wegdrückbar ist. Der Rand des Rötungsfeldes ist unregelmäßig gestaltet, er verliert sich in kleinere, mehr oder weniger entfernte Fleckchen von ebenfalls hellroter Farbe. Besonders eigentümlich ist, daß manche dieser Rötungsfelder nicht kreisförmig, sondern oval gestaltet sind, und zwar sind diese am Unterarm schräg längs gestellt. Diese Rötung, die manchmal auch fortbleibt, verschwindet wieder nach einigen Minuten spurlos. Bei der Anodenreizung zeigt sich dann nach einer Latenzzeit von einigen Minuten, inmitten dieser beschriebenen arteriellen Rötung, ein kreisrundes etwa stecknadelkopfgroßes, von Anbeginn weißes, flaches Papelchen, das genau in der Mitte ein winzig kleines, eben sichtbares Grübchen trägt. In den nächsten Minuten nimmt die kleine Papel an Größe und Höhe sowie deutlich fühlbarer Turgescenz, die oft bis zur ausgesprochenen Derbheit sich steigert, zu, während die zentrale Einsenkung verschwindet. Die abgeflachte Form bleibt, bis wiederum nach einigen Minuten der Höhepunkt der Quaddelbildung erreicht ist. Die Quaddel ist dann im Durchschnitt $^3/_4$—2 mm hoch und

hat 1—3 mm Durchmesser. Die Gestalt dieser Efflorescenz ist nicht halbkugelig gewölbt, sondern zeigt steil ansteigende Ränder mit ziemlich unvermittelter, in den Tangenten der Seiten und Oberfläche fast einen rechten Winkel bildender Neigung zur ebenen Oberfläche. So ähnelt die Quaddel der Form einer juvenilen Warze. Sie bleibt ungefähr 1/2 Stunde bestehen, um dann restlos zu verschwinden. Bei der Rückbildung sinken zuerst die steilen Ränder ein, so daß dann die Form mehr halbkugelig wird, während die Oberfläche sich fältelt. Anders ist der Erfolg der Kathodenreizung. Nach Abnahme der Nadel erblickt man auf gerötetem Feld ein winzig kleines Bläschen, das sich kaum merklich vergrößert, bis es nach einigen Minuten von einer sich halbkugelig vorwölbenden hellroten Quaddel emporgehoben wird. Mit dieser nimmt es dann an Größe zu und hat nach einigen weiteren Minuten seinen Höhepunkt erreicht. Diesen behält es länger als eine gleich große Anodenquaddel; das Bläschen macht während dieser Zeit weitere Wandlungen durch. Es wird noch größer, oft den Umfang eines Stecknadelkopfes und mehr erreichend, und füllt sich prall mit gelber Flüssigkeit, während es zu Beginn grau durchschimmerte. Nach 6—12 Stunden ist die Quaddel verschwunden; das von einem roten Hof umsäumte Bläschen wird opak, schließlich weißgelblich, undurchsichtig wie ein Eiterpustelchen, so daß das ganze Gebilde in diesem Stadium einer Varicellenefflorescenz gleicht. Nach 24 Stunden ist das Bläschen eingesunken und liegt mit seiner gelblichen Mitte unter dem Niveau der Haut, von einem blutig roten, schmalen, wallartigen Rand umsäumt. Die Mitte färbt sich in den folgenden Tagen dunkel und bildet einen Schorf; dieser haftet außerordentlich fest an und fällt erst nach 10—14 Tagen unter Hinterlassung einer feinen Narbe ab. Während also die Anodennadel eine alle Kennzeichen einer urticariellen Quaddel aufweisenden Efflorescenz verursacht — und zwar auch bei stärkerem Strom — kommt es bei der Kathodenreizung, selbst schon bei schwächeren Strömen zu schwereren Störungen der geweblichen Struktur, die zu leichter Nekrotisierung führen. Zentrale Einziehung an der Anodenreizungsstelle, Vorwölbung und Bläschen am Punkte der Kathodennadel sind Erscheinungen der bekannten Wirkung der Kataphorese, d. h. der totalen Verschiebung der Elektrolyten. Nach alledem konnte nur die Anodenreizung für meine Quaddelversuche Verwendung finden.

Des weiteren war es nötig, eine Versuchsanordnung zu treffen, die nach Möglichkeit den Gesamtvorgang der Quaddelbildung hinsichtlich Zeit und Formenerscheinungen in einzelne Teilvorgänge zu zerlegen imstande war; auf solche Weise würden diese einerseits der getrennten Beobachtung zugängig gemacht, andererseits könnten sie auf diese Weise am ehesten, bei ihrer vielleicht gestörten Entwicklung, die Bedingungen wechselseitiger Zusammengehörigkeit offenbaren. Diesem Zwecke dienten chemisch und mechanisch verursachte Kreislaufstörungen sowie Versuche an ausgebluteten überlebenden Hautstücken.

Vorversuche mit sub- und intracutanen Injektionen von Adrenalin, wie sie *Jadassohn* bei seinen Quaddelversuchen benutzt hat, lehrten, daß es selbst bei allerfeinster Technik nicht möglich ist, ein Feld in bestimmter Ausdehnung gleichmäßig stark oder gleichmäßig gering zu anämisieren, was sich stets mehr oder weniger grob sinnfällig in einer oberflächlichen, zum Teil weißen, zum Teil hell oder livid roten Fleckbildung zeigte, welcher capillarmikroskopisch ein verschiedener Grad des Füllungszustandes einzelner Gefäßbezirke entsprach. Hautspannung, Hautdicke, Gewebsdruck, Verbindung mit der Unterlage, Gefäßreichtum, Durchblutungsgrad usw., das alles sind Faktoren, welche die Verteilung, Wirkungsmöglichkeit und Resorptionsverhältnisse des injizierten Adrenalins beeinflussen, und die damit nicht in die Hand des Experimentators gegeben sind; außerdem pflegt der durch Injektion lokal verursachte anämische Zustand zu

schnell vorüberzugehen, um Beobachtungen über 20—30 Minuten Dauer unter vollständig gleichen Bedingungen zu ermöglichen. Natürlich läßt sich wie für chirurgische Zwecke eine hochgradige, „totale“ Anämie mit der Injektion erzeugen; aber eine solche massige Adrenalinwirkung durfte der geweblichen Beeinflussung halber keine Verwendung finden. Diese Gründe veranlaßten mich, die iontophoretische Methode der Anämisierung anzuwenden, die mir ja auch die eingangs mitgeteilten Beobachtungen ermöglicht hatte. Die Art ihrer Ausführung und ihrer sichtbaren Wirkung wurde ebenfalls dort geschildert. Zu der Theorie ihrer Entstehung muß hier indes noch einiges gesagt werden, denn, obwohl die Einverleibung von Adrenalin auf galvanischem Wege schon seit langem bekannt ist (*Leduc*), gehen die Meinungen auch heute noch darüber ziemlich auseinander, welchen Vorgängen elektrophysikalischer und elektrochemischer Art der Hauptanteil bei der Wirkung zukommt. Dabei scheint mir, daß gerade die galvanische *Adrenalin*-Medikation vor allen anderen Experimenten ähnlicher Art geeignet ist, nebeneinander die Folgen sämtlicher in Betracht kommender Kräfte zu zeigen: die „Kataphorese“ oder „Elektroendosmose“ ist es, welche die Gesamtflüssigkeit von der Anode wegdrückt und an die Kathode hinzieht (*Dubois-Reymond*), in unserem Falle also die flüssigkeitshaltige Haut unter der Adrenalinanode einsinken läßt, so daß sie wie geschrumpft aussieht. Die „Iontophorese“, das ist der mittels des galvanischen Stroms ermöglichte Transport der Ionen als Stromträger in die ziemlich widerstandsreiche Haut, läßt Adrenalin im Ionenzustand die Haut durchwandern, und zwar den Kraftlinien des Stromes folgend, d. h. nicht nur in die Tiefe, sondern auch seitlich von der Elektrode voranschreitend. Diese Tatsache ermöglichte mir die capillarmikroskopische Beobachtung der iontophoretischen Adrenalinanämisierung im Vorgange selbst. Da diese in der Literatur bisher noch nicht beschrieben ist, für meine späteren Untersuchungen aber wichtige Erscheinungen zutage gefördert hat, ist es nötig, sie hier wiederzugeben.

In den U-förmigen Stativausschnitt des Capillarmikroskops mit der Zeißschen binokularen Optik und der Beleuchtung nach Prof. *Siedentopf*, welches *Saphier* zu seinen grundlegenden dermatoskopischen Arbeiten benutzt hat, wurde die Adrenalinelektrode auf der Innenfläche des Unterarms einer 21 jährigen Gonorrhöepatientin so eingeschoben, daß der überstehende Zellstoffrand gerade als schmales Segment im Gesichtsfeld erschien, und dessen übriger, d. i. der größte Teil, für die Beobachtung frei war. Hier waren zahlreiche Capillarschlingen in den verschiedensten Formen, Windungen, Stellungen und Größenverhältnissen sichtbar. Ein Teil derselben zeigte permanente, z. T. ruckartige Strömungen, während der Inhalt anderer in Ruhe verharrte.

Die Tiefe hatte im allgemeinen einen gelb-rosa Farbton, der sich an einzelnen Stellen zu fleckförmiger Rötung verdichtete; innerhalb dieser waren ganz vereinzelt längere, z. T. netzartig verzweigte Gefäße, z. T. auch mit strömendem Blute sichtbar.

Beobachtungsprotokoll: 2 Minuten nach Einschaltung des galvanischen Stromes, der auf 4 Milliampere reguliert wurde, beginnt der Farbton der Haut dicht an der Elektrode heller zu werden; nach 3 Minuten zeigt diese Stelle gleichmäßige Elfenbeinfarbe und auch dessen Undurchdringlichkeit. Dabei hat man durchaus nicht den Eindruck, daß die Schichten an sich undurchsichtig würden, sondern die Blicktiefe scheint nach wie vor unverändert. Es verschwindet nur der fleckige rote Ton, während die oberflächlichen Capillaren über dieser Stelle vollständig unverändert bleiben, d. h. z. T. Strömung, z. T. Ruhe zeigen. 4 Minuten nach Versuchsbeginn: die Aufhellung des Farbtons ist vom Gesichtsfelde oben, wo sich die Elektrode befindet, durch das ganze Gesichtsfeld bis nahe zum unteren Rande vorangeschritten. Die oberflächlichen Capillaren sind im oberen Drittel

des Gesichtsfeldes verschwunden. In den folgenden Minuten ist im mittleren Gesichtsfeld der Vorgang dieses Verschwindens deutlich zu beobachten; die Capillaren, die anfänglich lebhafte Strömung zeigten, lassen jetzt eine trägere erkennen (zum Vergleich außer der Schätzung dienen dabei die noch unbetroffenen Schlingen im Gesichtsfelde unten!). Die Strömung hört manchmal anscheinend ganz auf, denn die Capillaren werden unsichtbar; nach einigen Sekunden, durchschnittlich 5—10, erscheinen sie wieder deutlich rot, um kurz darauf wieder zu verschwinden. 6 Minuten nach Versuchsbeginn: der ständige Wechsel zwischen Verschwinden und Erscheinen, bei dem zuerst die Blutströmung überwog, macht mehr und mehr einem dauernden Leerlaufen Platz. Bei manchen Capillaren ist zwischen den Zeiten der normalen Funktion und denen des völligen Verschwindens ein Stadium erkennbar, in welchem der Blutstrom stockt und nur ab und zu sich äußerst träge voranbewegt; des weiteren sieht man plötzlich an der einen oder anderen anscheinend gefäßlosen Stelle einen kurzen roten Faden ganz langsam aus der Tiefe aufsteigen, eine Schleife oder Achtertour beschreiben, um dann wieder in die Leere hinein zu verschwinden; er hat anscheinend eine gewundene Capillare durchlaufen und deren Anfang und Ende vorübergehend sichtbar gemacht. 8 Minuten nach Versuchsbeginn: auch die Mitte des Gesichtsfeldes ist jetzt gleichmäßig elfenbeinern, ein Fortschreiten des Prozesses ist nicht mehr zu erkennen. In dem mittleren und oberen Bezirk, dem makroskopisch völlige Anämie entspricht, sind noch 2—3 kleine Capillarschlingen als rote, keine Bewegung zeigende, gewundene Fädchen sichtbar.

Die Untersuchung der anämisch gewordenen Fläche, die unter der Elektrode gelegen war, zeigt ebenfalls ganz vereinzelt noch kleine Schlingen auf absolut blutgefäßleerem Grund.

Zahlreiche Wiederholungen dieser Beobachtung brachten nur insoweit etwas Neues, als der Eindruck gewonnen wurde, daß die gefüllt übrigbleibenden Capillaren sich aus jenen rekrutierten, die vor der Adrenaliniontophorese schon im Ruhezustand sich befunden hatten. *Die wichtigste Feststellung* neben dieser Erscheinung dürfte aber wohl darin zu sehen sein, *daß trotz der Einwirkung des Adrenalins vom Epithel her*, der Wanderung der Ionen entsprechend, *nicht die zu oberst liegenden Endcapillaren zuerst zur Kontraktion gebracht werden, sondern die etwas tiefer liegenden Gefäßchen.* Der Angriffsort des Adrenalins wäre demnach in den Arteriolen zu suchen. *Diese beim Menschen in dieser Form erstmalig gemachte Beobachtung dürfte eindeutig beweisen, daß den Capillaren die aktive Kontraktionsmöglichkeit fehlt.* Diese Feststellung ist wichtig, da gerade die neueren Anschauungen, vor allem die, welche sich auf capillarmikroskopische Beobachtungen gründen, Entgegengesetztes lehren. An späterer Stelle wird hierüber noch des ausführlicheren gesprochen werden müssen. Für die Würdigung der angewandten Methodik genügt die Beschreibung der Vorgänge an sich.

Daß außer der oben besprochenen Kataphorese und der eben beschriebenen Wirkung der Iontophorese noch ein dritter durch den galvanischen Strom bewirkter Faktor bei dem ganzen kurz als Iontophorese bezeichneten Vorgang eine Rolle spielt, beweist die Tatsache, daß auch nach Abnahme der Elektrode sich die anämische Zone noch um mehrere Millimeter nach allen Seiten hin ausdehnt; es handelt sich dabei um die von *Jodlbauer* und *Yamada* nachgewiesene erhöhte

Resorptionsfähigkeit der Haut, die infolge der durch Galvanisations- und Polarisationsströme bewirkten Zellerregung (*Höber*) zustande gekommen ist. Schließlich muß noch auf eine vierte Wirkungsart des galvanischen Stromes hingewiesen werden, nämlich auf die Reizung der Musculi arrectores pilorum, die wohl die Ursache der Cutis anserina im anämisierten Bezirk darstellt. Allerdings muß auch auf die Möglichkeit hingewiesen werden, daß die Cutis anserina eine direkte oder indirekte Folge der Adrenalinwirkung ist, denn sie tritt nur bei stärkeren Adrenalineinverleibungen auf und bleibt für viele Stunden bestehen, während andererseits bei einer Coffeiniontophorese, die ebenfalls zur Anämie führt, keine Cutis anserina auftritt. Eine endgültige Entscheidung dieser Frage ist indes für die vorliegende Arbeit überflüssig.

Nach alledem ist es zweifellos, daß die galvanisch erzeugte, genau abstufbare Adrenalinanämie durch eine kombinierte Wirkung elektrischer, physikalischer und chemischer Vorgänge zustande kommt, und daß die feinste, gleichmäßige Verteilung des größten Teils im Ionenzustand eingeführten Adrenalins eine bessere Grundlage für meine Versuche abgeben kann als jede andere chemisch resorptiv wirkende Methode zur Erzeugung einer lokal umschränkten Anämie.

Zur *mechanischen Erzeugung* einer Anämie wurden Abschnürungen mit der *Esmarch*schen Binde nach mechanischer Blutentleerung vorgenommen. Weitere Zirkulationsstörungen wurden durch venöse Stauungen erzielt sowie durch Abschnüren bei erhaltenem Füllungszustand von Arterien und Venen.

Neben der makroskopischen Beobachtung wurden capillarmikroskopische und histologische Kontrolluntersuchungen vorgenommen. Bei der makroskopischen Beobachtung geschah die Apparaturbedienung, die Stromstärkenmessung, die Zeitregistrierung und sonstige Protokollierung durch eine Assistenz, einmal der ungestörteren Untersuchungsmöglichkeiten halber, dann aber vor allem, um auch ungewollte subjektive Beeinflussungen bei der Betrachtung der Dinge von vornherein gänzlich unmöglich zu machen.

Versuche.

1. *Die Wirkung der Anodenreizung auf normaler Haut.*

Es wurden zu den Versuchen Patientinnen aus der venerischen Abteilung der Klinik verwandt, deren Unterarme an den Beugeflächen keine absonderlichen oder krankhaften Zustände aufwiesen. Das Alter der Versuchspersonen schwankte zwischen 16 und 28 Jahren. Es wurden 50 Versuche protokolliert zum Studium hinsichtlich der Fragestellung wie auch, um zur Grundlage für die übrigen Versuche die Reizgrößen und die Erfolgstärken nach Art, Zeit und Ablauf und die individuellen Einflüsse bestimmen zu können. Abnorme Werte wurden stets, und zwar einige Zeit nach dem ersten Versuch nachkontrolliert.

Tabelle I.

Nr.	Name	Typ	Mechan. Hautreizbarkeit	El. Stromdurchlässigkeit b. 20 W.	Reizversuch 5 Sek. M/A.	Rötungsauftritt	Quaddelbeginn	Quaddelhöhe
1	V. G.	dunkel	gering	1,2	1,0	2 Sek.	4 Min.	8 Min.
2	K. Sch.	dunkel	gering	0,1	0,6	12 „	3 „	6 „
3	B. Au.	mittel	normal	0,3	0,8	30 „	3 „	7 „
4	A. F.	dunkel	normal	0,15	0,6	30 „	2 „	4 „

Tabelle I (Fortsetzung).

Nr.	Name	Typ	Mechan. Hautreizbarkeit	El. Stromdurchlässigkeit b. 20 W.	Reizversuch 5 Sek. M/A.	Rötungsauftritt	Quaddelbeginn	Quaddelhöhe
5	E. D.	blond	normal	0,5	0,8	15 Sek.	$2^1/_2$ Min.	6 Min.
6	A. H.	blond	stark	0,1	0,8	40 „	1 „	5 „
7	R. G.	blond	normal	0,18	0,6	55 „	3 „	7 „
8	M. K.	dunkel	gering	0,4	0,8	50 „	3 „	7 „
9	A. H.	blond	gering	0,9	0,7	105 „	2 „	9 „
10	K. R.	mittel	normal	0,1	0,6	22 „	2 „	5 „
11	M. W.	dunkel	normal	0,03	0,6	30 „	3 „	$4^1/_2$ „
12	M. P.	dunkel	stark	0,2	0,6	50 „	1 „	8 „
13	B. O.	mittel	normal	1,0	0,8	45 „	3 „	6 „
14	M. Sch.	dunkel	normal	0,1	0,2	65 „	3 „	8 „
15	L. F.	dunkel	normal	0,5	0,9	84 „	3 „	8 „
16	L. V.	dunkel	stark	0,2	0,8	20 „	2 „	4 „
17	L. J.	mittel	stark	1,1	1,2	60 „	2 „	5 „
18	B. A.	dunkel	stark	1,25	0,8	20 „	3 „	6 „
19	E. L.	mittel	normal	0,4	0,9	20 „	2 „	6 „
20	S. B.	blond	normal	0,6	0,7	20 „	2 „	9 „
21	B. E.	dunkel	stark	0,2	0,6	70 „	2 „	5 „
22	K. A.	mittel	stark	0,9	0,8	55 „	1 „	7 „
23	M. H.	dunkel	stark	0,35	0,8	50 „	2 „	8 „
24	L. R.	dunkel	normal	0 25	0,4	—	3 „	4 „
25	A. Sch.	dunkel	stark	0,2	0,4	40 „	2 „	5 „
				b. (40) 20 W.				
26	Th. B.	mittel	normal	2,5	1,4	35 „	2 „	9 „
27	A. S.	dunkel	normal	2,0	0,8	40 „	2 „	6 „
28	A. L.	dunkel	normal	1,0	0,3	(150) „	3 „	7 „
29	L. G.	mittel	normal	2,0	0,3	60 „	3 „	7 „
30	M. A.	dunkel	normal	0,65	0,8	8 „	2 „	6 „
31	K. R.	mittel	normal	1,5	0,8	10 „	1 „	6 „
32	M. D.	mittel	normal	1,7	1,0	60 „	$1^1/_2$ „	$7^1/_2$ „
33	A. B.	dunkel	stark	0,8	0,05	(180) „	6 „	9 „
34	E. G.	dunkel	normal	2,0	0,2	75 „	4 „	8 „
35	A. Sch.	dunkel	gering	1,2	0,6	30 „	2 „	$6^1/_2$ „
36	B. B.	dunkel	stark	2,1	0,9	45 „	3 „	6 „
37	L. H.	dunkel	gering	2,8	1,8	40 „	3 „	5 „
38	M. R.	blond	stark	1,4	0,9	25 „	2 „	7 „
39	Th. G.	dunkel	dermogr.	1,5	0,8	20 „	3 „	9 „
40	E. Sch.	mittel	normal	1.8	0,9	50 „	2 „	8 „
41	A. Sch.	dunkel	stark	1,6	0,8	40 „	2 „	6 „
42	Th. B.	dunkel	stark	1,3	0,8	35 „	$2^1/_2$ „	8 „
43	M. L.	mittel	stark	0,9	0,5	45 „	3 „	6 „
44	R. B.	blond	normal	1,8	0,8	30 „	2 „	3 „
45	M. B.	dunkel	stark	2,2	1,3	25 „	2 „	6 „
46	Ch. B.	rot	normal	1,3	0,3	20 „	2 „	5 „
47	H. B.	dunkel	stark	1,8	0,8	15 „	2 „	$4^1/_2$ „
48	C. B.	dunkel	normal	0,4	0,2	25 „	3 „	6 „
49	M. R.	dunkel	normal	0,8	0,6	30 „	2 „	$5^1/_2$ „
50	K. H.	dunkel	stark	0,8	0,3	35 „	$2^1/_2$ „	5 „

Bemerkungen: Trockene Haut zeigten Nr. 2, 11, 14, 23, 36; Ichthyosis: Nr. 48.

Die „mechanische Hautreizbarkeit“ gibt die Reaktion auf Streichen der Haut mit dem Fingernagel an. Die unter „elektrischer Stromdurchlässigkeit“ angeführten Zahlen geben die am Amperemeter abgelesenen tatsächlichen Stromstärken wieder, die beim Durchfließen einer fünfmarkstückgroßen Elektrode wirksam waren, während die Marke des Widerstandschalters des Apparates in den ersten 26 Fällen auf 20 eingestellt wurde, in den Fällen der zweiten Hälfte zuerst Marke 40 und beim Maximum des Amperemeterausschlages Marke 20 gewählt wurde; bei dieser Serie wurde also zuerst ein effektiv stärkerer Strom benutzt, und zwar geschah das deshalb, um den elektrischen Widerstand der Haut der Versuchsperson durch stärkere Polarisation abzuschwächen. Die Zahlen am Widerstandschalter entsprechen nicht der tatsächlichen Ohmstärke. Entsprechend ihrer Reihenfolge, die mit der kleinsten Zahl für den größten Widerstand des Apparates beginnt, also in umgekehrter Größenfolge zu diesem steht, bedeutet das Verhältnis dieser Widerstandszahl zur Milliamperezahl die Stromdurchlässigkeitsgröße. Die Umkehrung des Verhältnisses ergibt den Widerstand im ganzen Stromkreis, beides in relativen Zahlen. Da nun der Widerstand der Apparatur stets gleich groß gewählt wurde, d. h. auf die gleiche Schaltmarke eingestellt wurde, so entsprechen die Größenunterschiede der Milliamperezahlen den Größenunterschieden in der Stromdurchlässigkeit direkt. Mit der anfänglichen Stromverstärkung bei der zweiten Serie wurden zur Messung der endlichen Stromdurchlässigkeit größere Milliamperezahlen erreicht, die sowohl untereinander, entsprechend den individuellen Verhältnissen, als auch mit den Zahlen des galvanischen Reizversuches bei der gleichen Person besser zu vergleichen waren. Dauernd stärkere Ströme zu nehmen, was natürlich einfacher gewesen wäre, verbot sich der Schmerzempfindungen halber. Die aufgeschriebenen Milliamperezahlen sind die Maximalzahlen, auf die sich das Amperemeter nach einigen Minuten Stromdurchfließens einstellte. Zum Zwecke der galvanischen Reizung wurde der Widerstand auf Strommarke 40 eingestellt, und bei eingeschaltetem Strom die Anodennadel aufgesetzt. Von dem Moment an, wo die Versuchsperson ein deutliches subjektives Empfinden angab (Kitzeln, Brennen, Stechen, mitunter sogar „heftiger Schmerz!“), was nach einigen Sekunden Latenz mit geringen Unterschieden einzutreten und sich gleichzeitig durch Ausschlagsbeginn am Amperemeter geltend zu machen pflegte, wurde noch 5 Sekunden der Strom einwirken gelassen, dann durch Abheben der Nadel unterbrochen. Die Milliamperezahl dieser Rubrik zeigt wieder die Maximalzahl an, die während der 5 Sekunden erreicht wurde. Die übrigen Rubriken bedürfen keiner Erläuterung. Was in der Tabelle im einzelnen zahlenmäßig festgelegt ist, läßt sich auf Grund vergleichender Berechnung der einzelnen Rubriken in den folgenden Ergebnissen zusammenfassen:

Zwischen „Typ“, „mechanischer Hautreizbarkeit“ und „Stromdurchlässigkeit“ bestehen keinerlei Kongruenzen. 29 dunkle Typen zeigten in 5 Fällen geringe, in 11 Fällen normale, in 13 Fällen starke mechanische Hautreizbarkeit, unter den letzten sogar eine Urticaria factitia. Von 13 mittleren Typen wurden 0 mit geringer, 5 mit normaler, 4 mit starker mechanischer Hautreizbarkeit angetroffen. Bei den restlichen 8 Blonden fanden sich 1 mit geringer, 5 mit normaler und 2 mit starker mechanischer Hautreizbarkeit. Diese Zahlen sind deswegen bemerkenswert, weil sie andere, geradezu umgekehrte Verhältnisse aufdecken, als sie von der Lichtreizung her bekannt sind. Hier sind es zumeist die Blonden, die stärkere Reaktion zeigen; bei unseren mechanischen Reizen reagierten indes die dunklen am stärksten und die blonden am schwächsten. Die einfachste Erklärung der einen Seite dieser Erscheinung ist wohl die, daß der Lichtreiz die Blonden mit

ihrer relativen Pigmentarmut stärker trifft als die pigmentgeschützten Dunklen; jedoch kann ich keine sichere Deutung für die auffallende Tatsache geben, daß bei meinen Versuchspersonen anscheinend die dunkleren Typen eine ausgesprochen stärkere Reaktion auf mechanische Reizung zeigten als die Blonden. Vielleicht ist es nur ein Zufall.

Die Widerstands- bzw. Stromdurchlässigkeitsverhältnisse der Haut der verschiedenen Typen ergeben sich aus folgenden Zahlen: Die Haut der dunklen Typen ließ im Durchschnitt einen Strom von 0,89 Milliampere, die der Mitteltypen einen solchen von 1,25 Milliampere, die der Blonden einen mit 0,84 Milliampere passieren; die verschiedenen Typen zeigen also keine Widerstandschwankungen, die zu irgendwelchen besonderen Deutungen Veranlassung böten. Berechnet man die Stromdurchlässigkeit der drei auf Grund ihrer verschiedenen mechanischen Hautreizbarkeit gebildeten Gruppen, so ergeben die mit geringer Reaktion die Stromdurchlässigkeit 1,1, die mit normaler mechanischer Hautreizbarkeit 0,94, während sich bei den Individuen mit starker Reaktion auf mechanische Hautreize hin die Stromdurchlässigkeitszahl auf 0,99 beläuft. Die absolut niedrigste Stromdurchlässigkeit wurde mit 0,03 bei einem Individuum mit sehr trockener und leicht schilfriger Haut, die höchste bei einem Individuum mit geringer mechanischer Hautreizbarkeit mit 2,8 festgestellt. Der geringsten mechanischen Hautreizbarkeit entspricht demnach bei meinen Versuchspersonen die größte Stromdurchlässigkeit. Doch sind hier die Abweichungen nach oben und unten von dem Mittelwert 1,01 zu gering, um sichere physiologische Gründe hinsichtlich verschiedener individueller Zellerregungsfähigkeiten dahinter vermuten zu müssen. Diese Darlegungen zeigen, daß die Faktoren, die für die experimentelle Quaddelerzeugung von ausschlaggebender Bedeutung sind, im weitgehendsten Maße unabhängig von den individuellen Eigenschaften zu sein pflegen, d. h. daß sie für die experimentelle vergleichende Prüfung durchaus geeignet und verläßlich sind.

Die Berechnungen der übrigen Rubriken ergeben als Mittelwert für das Auftreten der Rötung nach der Reizung 45 Sekunden, für das Erscheinen der Quaddel 2,4 Minuten und für die Zeitdauer bis zum Höhepunkt der Quaddelentwicklung 6 Minuten. Um die Tabelle nicht zu umfangreich zu gestalten, wurde die für die vorliegende Fragestellung auch weniger wichtige Rubrik der Quaddelrückbildung fortgelassen. Nur der Vollständigkeit halber sei deren bei der gleichen Versuchsreihe ermittelter Durchschnittswert mit 70 Minuten hier angegeben.

Vergleicht man nun im einzelnen die Zahlenwerte für die Zeit des Auftretens der Rötung nach der Reizung mit denen für die Zeitdauer bis zur Entwicklung der Quaddel, so ergeben sich außerordentliche und auffallende Unterschiede, die nicht zu erwarten gewesen wären. Einer großen Latenzzeit für die Rötung steht oft eine geringe für die Quaddelbildung gegenüber, und umgekehrt folgt vielfach einer schnell auftretenden Rötung eine weit über den Durchschnittswert hinaus verlangsamte Quaddelbildung. Diese zahlenmäßig festgelegte Unregelmäßigkeit in der Erscheinungszeit von Rötung und Quaddel bedeutet mit anderen Worten, daß die beobachtete Hyperämie und Flüssigkeitsansammlung, gleich welcher Art nach Wesen und Entstehung diese auch sei, als Folgen ein und derselben Reizung im Auftreten durchaus nicht Hand in Hand miteinander gehen. *Eine zeitliche Koordination zwischen arterieller Hyperämie und Flüssigkeitsansammlung* insoweit, als einer schnell auftretenden Rötung eine rasch folgende Quaddel oder

einer verzögerten Rötung auch eine verlangsamte Quaddelbildung entspräche, *besteht demnach nicht.* In dieser Feststellung erblicke ich das erste wichtigste Ergebnis dieser Versuchsreihe; wir haben damit schon eine, wie mir scheint, wertvolle Antwort auf die Fragestellung der Einleitung über die Beziehungen der Quaddelbildung zum Gefäßsystem erhalten.

Die Inkoordination zwischen Rötung und Quaddel, welche hinsichtlich Erscheinungszeit festgestellt wurde, dürfte auch für das Verhältnis von Rötungs- zu Quaddelstärke zutreffen. Da sich indes einerseits eine einfache objektive Meßmethode für die Ausdehnung und den Grad der Rötung außer der zu kostspieligen Farbphotographie nicht finden ließ und andererseits selbst die kymographische Methode nur imstande gewesen wäre, einen Intensitätsfaktor der Flüssigkeitsansammlung, nämlich die Quaddelhöhe, nicht aber deren Breite und Turgor zu bestimmen, so wurde von vornherein auf eine tabellarische Wiedergabe von Werten subjektiver Schätzung verzichtet, wenn nicht gerade besondere Auffälligkeiten zur Beobachtung gelangten. Immerhin war der deutlich vorherrschende Eindruck der, daß von der Stärke der Rötung keineswegs auch die Stärke der Quaddelbildung abhängig war. Im Falle 14 folgte beispielsweise einem ausgedehnten und intensiven Erythemfleck nur eine sehr kleine Quaddel. Wichtig ist noch, zu bemerken, daß in einem anderen Falle (Nr. 24) überhaupt keine Rötung auftrat und sich trotzdem eine Quaddel, wenn auch nur eine solche von kleinem Umfang, bildete.

Für die capillarmikroskopische Beobachtung der Anodenreizwirkung auf normaler Haut sei folgendes Beispiel im Protokoll wiedergegeben:

Bild vor der Reizung: Im Gesichtsfeld sind auf leichtfleckigem, zart rotem Grunde verstreut vereinzelte Capillarschlingen zu sehen; durch einige derselben läuft Blut in ruckartiger Strömung; die anderen ruhen anscheinend in gefülltem Zustande. Die Form der Capillarschlingen ist sehr verschieden, z. T. sind sie haarnadelförmig, z. T. korkzieherartig verschlungen; sie ragen nach allen Richtungen, manchmal steil, oft geneigt, weniger auch flach aus der Tiefe gegen die Oberfläche vor. (Diese Unregelmäßigkeit in dem Bilde der Hautcapillaren hinsichtlich Gestaltung und Verteilung scheint mir nach meinen Beobachtungen für den größten Teil der menschlichen Körperoberfläche zuzutreffen, eine Tatsache, auf die m. E. nach bisher noch nicht genügend aufmerksam gemacht worden ist. Auf kleinen Gebieten selbst wechseln die Befunde in außerordentlicher Mannigfaltigkeit, ohne daß äußere Gründe, Kleiderdruck usw. dafür namhaft gemacht werden könnten; nur im Bereich der Nagelfalze sind regelmäßigere Bildungen anzutreffen.)

Bild während der Reizung: Die makroskopisch fein und spitz ausgezogene Platinnadel kreuzt wie ein Spieß das mikroskopische Gesichtsfeld und berührt mit scheinbar stumpfem Ende den Mittelpunkt der beobachteten Hautfläche unter der Cedernölschicht. Bruchteile einer Sekunde nach Schließen des Stromes, der auf Widerstandsmarke 30 eingestellt wurde, beginnen an der Berührungsstelle der Anodennadel mit der Hornschicht Bläschen in großer Menge und Ge-

schwindigkeit durch das Cedernöl aufzusteigen. Diese nehmen bald einen derartigen Umfang an, daß das Mittelfeld der Beobachtung verborgen wird. Inzwischen hat das Amperemeter 0,3 Milliampere Ausschlag angezeigt und die Patientin Empfinden geäußert. 5 Sekunden Reizzeit sind vorüber. Die Bläschen werden mit Cedernöl verstrichen.

Bild 10 Sekunden nach der Reizung: In der Mitte des Gesichtsfeldes, dem Reizpunkte entsprechend, ist ein vollkommen kreisrunder, scharf gegen die Umgebung abgegrenzter, graugelber, homogener, gallertartig transparenter Fleck entstanden, dessen Oberfläche in der Außenzone glatt, in der Mitte ausgebuchtet und kraterförmig aufgerissen ist, und aus dessen Tiefe noch vereinzelte Bläschen, wie zu einer Perlschnur aufgereiht, langsam emporsteigen. Die Größe dieses Fleckes im Verhältnis zum ganzen Gesichtsfeld entspricht dem Unterschiede eines Pfennigs gegenüber einem Fünfmarkstück. Die nächste Umgebung dieses Fleckens ist deutlich aufgehellt, d. h. der fleckige rosa Grundton ist nahezu verschwunden. Man sieht eine gleichmäßig helle, undurchsichtige Lehmfarbe im Ton, die nur manchmal noch stellenweise leicht rosa durchschimmert. Die wenigen Capillarschlingen, welche in dieser Zone waren, sind in gleicher Form und Stellung wie vor der Reizung verharrt, zeigen indes keine Störung mehr. Die weitere Umgebung, d. i. die äußere Randzone des Gesichtsfeldes, hat sich im ganzen stärker gerötet; die Menge und Größe der diffusen Flecken in der Tiefe hat derart zugenommen, daß das Bild dem makroskopischen einer Cutis marmorata gleicht; außerdem aber sind jetzt deutliche Gefäße in dieser tiefen Schicht erkennbar, die ein reich verästeltes Netzwerk bilden. Die Capillarschlingen in dieser Zone sind ebenfalls wie die in dem mittleren Ring in Anzahl und Gestalt unverändert geblieben, lassen aber im Gegensatz zu diesen noch vereinzelt Strömung erkennen. Von innen nach außen sind demnach drei verschiedene Zonen deutlich zu unterscheiden: erstens der zentrale, gelbe, transparente, kreisrunde Fleck, zweitens diesen umschließend ein heller Ring mit den gleichgebliebenen, jedoch keine Strömung mehr zeigenden Capillarschlingen, drittens ein Außenrand mit starker Rötung des Grundes und oberflächlich z. T. unveränderten, zum anderen Teil lebhafte Strömung aufweisenden Capillaren. Der Fleck ist haarscharf gegen den Ring abgesetzt, während die Ringfarbe und Zeichnung fließend in die des Randes übergeht.

Bild 40 Sekunden nach der Reizung: Der zentrale Fleck ist grauer geworden; sein vorher scharfer Rand ist aufgelöst, so daß das Grau der Mitte mehr und mehr von der hellen Farbe der Ringzone eingeengt wird. Diese ist jetzt elfenbeinern.

Bild $1^1/_2$ Minuten nach der Reizung: Der zentrale Fleck ist vom Rande her nahezu vollständig aufgehellt worden. Die helle Ringzone setzt sich gegen die rote Randzone schärfer ab. Die Capillarschlingen sind im ganzen Gesichtsfeld unverändert sichtbar.

Bild 3 Minuten nach der Reizung: Der zentrale Fleck ist jetzt durch und durch weiß. Die helle Ringzone zeigt etwas stärkere Rosatönung des Grundes Die Außenzone ist unverändert.

Bild 4 Minuten nach der Reizung: Der seitliche Beobachter meldet: „Deutliche weiße Quaddel inmitten geröteter Umgebung.“ Das mikroskopische Bild ist unverändert! Die Quaddel entspricht in ihrer Grundfläche genau dem Umfange der hellrosa Ringfläche mit dem eingeschlossenen weißen Fleck. Dieser ist makroskopisch als kleinste körnchenförmige Einsenkung eben erkennbar.

Bild ca. 8 Minuten nach der Reizung: Die Außenzone ist noch stärker gerötet, eine vermehrte Blutströmung ist in der Tiefe sichtbar. Die mittlere Zone nimmt ebenfalls an Färbung im Grunde zu. Makroskopisch scheint der Höhepunkt der

Quaddelentwicklung überschritten zu sein, denn die Quaddel beginnt sich an den Rändern oberflächlich ganz leicht zu fälteln und rötlich zu färben.

Bild ca. 15 Minuten nach der Reizung: In der Randzone tauchen mehr und mehr Endschlingen auf, von denen ein Teil lebhafte Strömung zeigt.

Bild ca. 30 Minuten nach der Reizung: Vom Außenrande her hellt sich die tiefe Rötung wieder auf, während der Mittelring jetzt einen fleckig roten Grundton zeigt, der kaum mehr von der Außenzone zu unterscheiden ist. Die oberflächlichen Endschlingen jedoch sind noch in geringerer Zahl und mit weniger Strömung sichtbar als außen.

Bild ca. 50 Minuten nach der Reizung: Die gleichmäßig bis an den zentralen weißen Fleck vorgerückte tiefe und oberflächlich bewegte Hyperämie zeigt außen bereits wieder normale Verhältnisse. Makroskopisch ist die Quaddel nicht mehr sichtbar.

Bild ca. 65 Minuten nach der Reizung: Außer der zentralen anämischen Stelle und abgesehen davon, daß die Strömung in mehreren Capillaren noch etwas beschleunigt erscheint, ist nichts Auffallendes mehr im Capillarmikroskop zu erkennen, das Bild gleicht der Beobachtung vor der Reizung.

Von dieser in Einzelbildern gezeigten Entwicklung der capillarmikroskopischen Erscheinungen bei der Quaddelbildung, wie sie sich bei der Mehrzahl der Beobachtungen zu erkennen gab, wichen einige Bilder in einer Weise ab, die noch der ausführlicheren Darlegung bedarf. Es sei mir indes erlaubt, statt der umfangreichen Protokolle hier nur die diesbezüglichen Daten zu bringen.

Danach war in manchen Fällen im sofortigen Anschluß an die Reizung auch eine zentrale Hyperämie zu sehen, die sowohl die Tiefe als auch die Oberfläche betraf, und zwar tauchten hier mehr Endschlingen auf, die dann zunächst eine äußerst lebhafte Strombewegung zeigten. Diese zentrale Hyperämie dauerte indes stets nur ca. 20 Sekunden, um dann der von der Koagulationsstelle aus nach außen vordringenden Anämie Platz zu machen. Diese Anämie machte sich zuerst wieder in der Tiefe bemerkbar, und zwar durch das Verschwinden der fleckigen Rötung und etwaiger Gefäßnetze. Während dieser Zeit nahm die Strömung in den Endschlingen einen langsameren, mehr ruckartigen, z. T. auch deutlich sichtbaren oszillierenden Charakter an, der allmählich mit Pausen z. T. zur Ruhe im Füllungszustand, meist aber zum Leerlaufen und Verschwinden der Schlingen führte. Capillaren dicht an der Koagulationsgrenze, die hier vom stärksten Reize getroffen wurden, pflegten in allen Fällen sofort ihre Strömung einzustellen und im Füllungszustand während der oft über 1 Stunde dauernden Beobachtung zu verharren.

Die ersten Bilder mit diesen zusammenstellend, spielt sich die Entwicklung der Anodenreizwirkung im Capillarmikroskop kurz folgendermaßen ab. Die Anodennadel ruft an der Berührungsstelle der Haut eine Koagulation oberflächlicher Art hervor, die zum größten Teil später wieder aufgelöst wird. Die nächste Umgebung dieser zentralen Koagulation wird auf die Reizung hin in Tiefe und Oberfläche entweder sofort anämisch, was bei den meisten Beobachtungen der Fall war, oder sie zeigt erst ein hyperämisches Vorstadium, hauptsächlich durch Vermehrung der Endschlingen, deren Strombewegung beim Auftauchen beschleunigt ist, dann sich verlangsamt, schließlich oszilliert und später

unsichtbar wird. Die Endschlingen sind dann meist leergelaufen. Dieses hyperämische Vorstadium der Mitte dauert nicht länger als 20 Sekunden im Durchschnitt, um dann auch, wie in den anderen Fällen vom Anbeginn der Reizsetzung, in eine Anämie überzugehen; innerhalb dieses Gebietes verharren eine Anzahl gefüllter Capillarschlingen in Ruhe. In der weiteren Umgebung der direkten Reizungsstelle, das heißt makroskopisch in etwa $^1/_2$—1 mm Entfernung, stellt sich nach dem Auftreten der zentralen Anämie Hyperämie mit vermehrter Strömung ein. Dieser Zustand erfährt während des Vorganges der makroskopischen Quaddelbildung, der erst später erfolgt, keine wesentliche Änderung! Die anämische Zone bleibt gegen die hyperämische deutlich abgesetzt; die Grenze entspricht der der Quaddel gegen die flache Haut. Mit der äußerlich sichtbaren Rückbildung der Quaddel geht eine Einengung der anämischen Zentrale von seiten der hyperämischen Zone bei capillarmikroskopischer Beobachtung parallel. Anämie und Hyperämie machen sich sowohl beim Entstehen wie beim Vergehen zuerst stets in den tieferen Schichten und ihren Gefäßen, danach erst in den Endschlingen bemerkbar.

Bevor an eine Deutung dieser Vorgänge gegangen werden kann, sind einige Vorbemerkungen nötig. Ich schrieb „Bilder ...., die sich zu erkennen geben .... es war zu sehen ..." usw.; damit wollte ich von vornherein zum Ausdruck geben, daß die capillarmikroskopischen Beobachtungen nicht den Anspruch erheben können, alle Vorgänge wirklich zu erfassen. Die capillarmikroskopische Beobachtungsmöglichkeit ist an die Durchsichtigkeit der Gewebe gebunden. Wenn nun vor den Augen dies oder jenes Bild auftaucht oder verschwindet, so ist das kein Beweis dafür, daß dasselbe vorher nicht da war oder nachher fehlt, sondern diese Erscheinung kann auch darin ihren Grund haben, daß die Schichten über jenen strittigen Gebilden bald durchsichtig, bald undurchsichtig geworden sind. Dies ist um so eher möglich, wenn es sich, wie bei meinen Versuchen, um künstliche Erregungen handelt, die zweifellos mit geweblichen Veränderungen und solchen der Flüssigkeitsmenge und ihrer Zusammensetzung, wenn auch nur vorübergehender Art, einhergehen. Die Tatsache, daß das Bild vom Anfang bis zum Ende der Quaddelbildung „klar" ist, spricht nicht gegen diese Möglichkeit, denn es gibt auch klare undurchsichtige Schichten, vor allem solche kolloidaler Natur, und um diese handelt es sich in der Haut! Des weiteren ist zu bedenken, daß die Methode der capillarmikroskopischen Beobachtung noch in ihren Anfängen steht, wenn auch schon außerordentlich viel mit ihr geleistet worden ist, so vor allem durch die klassischen Arbeiten von *O. Müller* und *Niekau.* Ist schon an sich die Deutung von capillarmikroskopisch beobachteten Zuständen schwierig, so ist eine solche von Vorgängen so lange noch

problematisch, als über jene noch keine restlose Einigung in allen Fragen erzielt ist; zweifellos aber stellt die Beobachtung und Deutung von Vorgängen das höchste Ziel der Capillarmikroskopie dar. *Niekau* hat außer anderen auch über die capillarmikroskopischen Befunde bei der Urticaria berichtet; er wie andere schreiben, daß eine Analyse des Vorganges nicht möglich sei, da das Bild sich besonders um die Capillarscheitel verschleiere und das auftretende Ödem die Gefäßvorgänge unsichtbar mache. Diese Beobachtung dürfte damit zu erklären sein, daß es sich bei allen bisher untersuchten Quaddeln wohl um solche gehandelt hat, die älter als meine waren, denen eine stärkere und vielleicht auch eiweißreichere Flüssigkeitsansammlung entsprochen hat, was bei meinen Untersuchungen an experimentellen Quaddeln nicht der Fall war. Demnach scheint mir meine Versuchsanordnung, elektrische Hautreizung unter dem Capillarmikroskop, gerade für das Studium der Reizfolgeerscheinungen an Gefäßen besonders geeignet zu sein. Trotzdem möchte ich nach den vorigen Bemerkungen eine Deutung meiner Erstbeobachtungen nur mit allem Vorbehalt geben und in der Hauptsache nur das Negative hervorheben: *Die capillarmikroskopische Beobachtung läßt ebenso wie die makroskopische keine zeitlichen und vor allem keine zwangsläufig kausale Koordination zwischen den Gefäßvorgängen und der Flüssigkeitsansammlung erkennen. Die zuweilen auftretende, zentral beschränkte Hyperämie muß ihrer Raum- und Zeitbegrenzung nach etwas anderes sein als die des makroskopischen Rötungsfeldes; sie könnte zwar mit ihrer trägen Strömung die Grundlage für einen Flüssigkeitsaustritt bilden, doch verschwindet sie bereits lange vor der Quaddelbildung wieder. Das Primäre ist in der Mehrzahl der Fälle die zentrale Anämie. Da dieser Anämie erst nach Minuten die Quaddelbildung folgt, ist die übliche Annahme hinfällig, daß die auch histologisch meist anzutreffende Anämie durch Druck der Quaddel entstehe.*

2. *Die Wirkung der Anodenreizung auf iontophoretisch adrenalinisierter Haut.*

Wenn auch, wie ich weiter oben dargelegt habe, der sichtbare und chirurgische Effekt — das ist die Blutleere beim Durchschneiden — hochgradig beweisend für den anämischen Zustand einer iontophoretisch mit Adrenalin behandelten Haut sein dürfte, so schien es mir doch nötig, in Vorversuchen den funktionellen Grad dieser Anämie darzutun, d. h. festzustellen, wie sich die anämischen Gefäße auf einen Hyperämie verursachenden Reiz hin verhalten würden. Zu diesem Zwecke wählte ich einen sicher und stark wirkenden Gefäßreiz, nämlich den der Quarzlichtbestrahlung. Es möge genügen, wenn ich nur ein Protokoll dieser Vorversuche hier wiedergebe:

12 Uhr. Eine zweimarkstückgroße runde Stelle der Beugeseite des Unterarmes (Versuchsperson F. W.) wird iontophoretisch mit 5 Tropfen einer synthetischen Adrenalinlösung 1 : 10 000 5 Minuten anämisiert.

12 Uhr 5 Min. Die anämische Stelle und ihre Umgebung, insgesamt eine handtellergroße, ebenfalls runde Fläche, wird in 15 cm Abstand 3 Min. mit der Quarzlampe bestrahlt.

1 Uhr. Anämiekreis allein sichtbar.

2 Uhr. Anämiekreis allein sichtbar.

3 Uhr. Außerhalb des vollständig weißen Anämiekreises in der bestrahlten Fläche leichter Rötungsbeginn.

4 Uhr. Deutlicher Hyperämiering um den weißen Anämiekreis.

5 Uhr. Im Anämiekreis feinste eben sichtbare blaßblaurote diffuse Fleckchen. Hyperämie im Außenring verstärkt.

5 Uhr 30 Min. Im Anämiekreis neben den blauroten jetzt auch feine hellrote Flecken. Hyperämiering unverändert.

6 Uhr. Die bis dahin absolut scharfe Grenze zwischen Innenkreis und Ringzone wird verwischt und unregelmäßig gestaltet durch die mehr und mehr sich ausdehnende und an Farbton zunehmende Fleckenbildung, so daß nur noch einige verstreute weiße Stellen im ehemaligen Anämiekreis zu sehen sind.

7 Uhr. Die anämischen Flecken sind kaum noch sichtbar.

8 Uhr. Die ganze bestrahlte Fläche zeigt gleichmäßig scharfe Rötung. Es ist keinerlei Unterschied zwischen Mitte und Ringzone mehr zu erkennen!

10 Uhr. Der Befund ist unverändert.

12 Uhr (d. i. 12 Stunden nach Versuchsbeginn). Der Mittelkreis sieht etwas dunkler rot aus als der Rand.

16 Stunden nach Versuchsbeginn. Die zentrale Rötung ist deutlich dunkler als die periphere, und zwar ist der Kreis gegen den Ring scharf und gleichmäßig abgesetzt.

19 Stunden nach Versuchsbeginn. Der Befund hat sich nur insoweit geändert, als die zuletzt dunkelrote Mitte jetzt einen leicht bläulichen Ton zeigt.

22 Stunden nach Versuchsbeginn. Der Außenring wird wieder mehr blaß.

24 Stunden nach Versuchsbeginn. Die innere adrenalinisierte Kreisfläche ist blaurot und läßt dem unbewaffneten Auge deutlich zahlreiche Teleangiektasien erscheinen, während die Ringzone heller und mehr gelbrot in Ton und Farbe ist.

33 Stunden nach Versuchsbeginn. Das Bild ist unverändert.

48 Stunden nach Versuchsbeginn. Man kann im ganzen eine Aufhellung feststellen; im Innenkreis sind die Teleangiektasien noch deutlicher geworden.

72 Stunden nach Versuchsbeginn. Der Rand ist hellgelb, die Mitte bräunlichrot, bei ziemlich unverändertem Zustand der Teleangiektasien.

4 Tage nach Versuchsbeginn. Der Rand zeigt hellgelbe Pigmentierung, die Mitte eine solche von dunkelgelber bis brauner Farbe, in der die Teleangiektasien noch z. T. sichtbar sind.

8 Tage nach dem Versuch stellt die ganze bestrahlte Fläche einen runden Pigmentfleck dar, dessen Mitte im Ton deutlich gegen den helleren Ring abgesetzt ist; die Oberhaut der Mitte fältelt sich leicht, zeigt an einigen Stellen feinste Schuppung, während der Ring eine glatte Oberfläche hat.

Das Wesentliche dieses Versuches ist in der Verzögerung der Lichtreizwirkung an der mit Adrenalin behandelten Stelle zu sehen. Die absolute Verzögerung betrug 2 Stunden, die relative, das ist die Zeit bis zum vollkommenen Ausgleich der Farben, 5 Stunden. Dabei ist zu bedenken, daß die Bestrahlung auf die anämische Haut die ent-

leerten Blutgefäße viel stärker treffen mußte als die durch das fließende Blut zum Teil geschützten Gefäßwände, d. h., daß der Reiz in der adrenalinisierten Haut größer war als in der normalen. Die Richtigkeit dieser Anschauung wird durch die spätere Entwicklung des Versuches, vor allem durch den schließlich erheblich stärkeren Endeffekt in der künstlich blutleer gemachten Haut bewiesen. (Tagelange Gefäßlähmung, stärkere Pigmentation!) Daß der Reiz nur elektiv die Gefäße in stärkerem Maße betroffen hat, beweist die Tatsache, daß es wohl zum Auftreten von Teleangiektasien, nicht aber zur Blasenbildung gekommen ist, während das Verhältnis dieser beiden Erscheinungen bei Lichtschäden sonst umgekehrt in der Zeitfolge zu sein pflegt. Nur nebenbei sei bemerkt, daß auch hierin wieder ein Hinweis auf die nur relative Zusammengehörigkeit von Gefäßreizungsgrad und Epidermiseffekt zu finden sein dürfte. Die durch das iontophoretisch einverleibte Adrenalin erzielte Gefäßsperre bedeutet nach allem Dargelegten eine vorübergehende funktionelle Ohnmacht auch elektiven Gefäßreizen gegenüber. Diese zeitlich begrenzte Funktionsuntüchtigkeit führt indes nicht zur Erfolglosigkeit des Reizes, sondern nur zu dessen Verzögerung. Die Verzögerungszeit ist beträchtlich. Hier muß nun bemerkt werden, daß dieses Ergebnis sich auf die geschilderte Versuchsanordnung mit ihren bestimmten Adrenalin- und Lichtreizstärken bezieht. Mit der angegebenen Methode und den gleichen Stärken läßt sich, wie an vielen Versuchen festgestellt wurde, ohne größere individuelle Schwankungen stets dieser Effekt erzielen, er ist also leicht zu kontrollieren. Unterschiede betreffen nur die Rötungsgrade usw., nicht aber das Wesentliche, die Verzögerungswirkung! Verändert man dagegen die beiden antagonistischen Reize im entgegengesetzten Sinne ihrer Stärke nach ihren zwei Seiten hin, so ergeben sich schließlich zwei Extreme: Wirkungslosigkeit schwächster Adrenalinisierung gegenüber stärkstem Lichtreiz und Erfolglosigkeit schwächster Bestrahlung gegenüber stärkster Adrenalinisierung! Diese Versuche bilden übrigens nebenbei einen Beitrag zur Frage der „Entzündungshemmung“ (*Spieß*, *Groll* u. a.), und zwar insoweit, als sie den Anschauungen von *Meyer* und *Freund* gegenüber beweisen, daß Adrenalin unter gewissen Bedingungen auch entzündungshemmend wirken kann. Für den Enderfolg entscheidend ist demnach die Verhältniszahl der beiden Reizstärken zueinander; beide müssen mittlere Werte aufweisen, wenn, wie der Versuch es darlegte, eine Verzögerung erfolgen soll. Dieses Verzögerungsstadium schien mir die geeignetste Bedingung für die Hauptversuche an adrenalinisierter Haut, und zwar aus folgendem Grunde: Eine zu starke Adrenaliniontophorese hätte sich in ihrer Wirkung nicht nur auf die Gefäße beschränkt, sondern auch das Gewebe hochgradig alkalisiert, was nach allen Erfahrungen zu einer Veränderung des Zellstoffwechsels und, in-

folge einer Veränderung des Ionengemisches, insbesondere zu Störungen der Durchlässigkeit der Zellen geführt hätte. (*Höber*.) Diese aber stehen in Wechselbeziehung zum Ablauf und zur Stärke der Zellerregungen, deren Prüfung meine Versuche gelten sollten!

Tabelle II.

Nr. und Name		Reizung auf normaler Haut				Adren. Iontophor. 5 M/A W	Reizung auf adrenalin. Haut			
		Galv. Reiz. W 40 5" M/A	Röt. Beg. Sek.	Quadd. Beg. Min.	Quadd. Höhe Min.		Galv. Reiz. W 40 10" M/A	Röt. Beg. Sek.	Quadd. Beg. Min.	Quadd. Höhe Min.
1	H. D.	0,6	20	$1^1/_2$	5	35	0,8	25	3	6
2	F. M.	2,1	30	2	6	30	1,6	30	3	8
3	M. M.	0,7	45	$1^1/_2$	$5^1/_2$	26	0,9	45	3	7
4	E. L.	1,9	35	2	5	44	1,0	35	$3^1/_4$	7
5	S. R.	0,9	20	2	7	34	0,9	45	9	13
6	H. M.	0,3	3	$4^1/_2$	9	31	1,2	35	3	7
7	M. L.	0,8	40	3	7	34	1,1	25	8	13
8	E. B.	0,5	—	3	6	35	1,8	15	4	10
9	F. H.	0,9	30	$1^1/_2$	$5^1/_2$	35	1,2	40	2	7
10	M. Q.	0,7	40	$1^1/_2$	$4^1/_2$	39	1,0	15	3	10

Bemerkung: Während die Rubrik „Rötungsbeginn" bei der „Reizung auf normaler Haut" sich auf die Rötung an der Stelle des Reizpunktes bezieht, ist mit der Rubrik „Rötungsbeginn" bei der „Reizung auf adrenalinisierter Haut" das Auftreten der Rötung außerhalb des anämischen Bezirkes gemeint. Der weitere Sachverhalt ergibt sich aus dem Text.

In Tabelle II sind 10 Anodenreizversuche auf iontophoretisch-adrenalinisierter Haut nebst Kontrollen aufgeführt, die zur Darlegung der Verhältnisse ausreichen dürften. Die ersten Rubriken zeigen die Quaddelbildung nach Anodenreizung auf normaler Haut bei den gleichen Versuchspersonen. Sie ergeben im großen ganzen dieselben Zahlenwerte wie die in gleicher Weise angestellten Versuche der ersten Reihe: Rötungsbeginn nach 44 Sekunden im Durchschnitt, Quaddelentstehung nach $2^1/_4$ Minuten, Quaddelhöhe nach 6 Minuten. Die folgende Rubrik gibt die Werte der Adrenaliniontophorese an, zu der eine Lösung 1 : 10 000 benützt wurde. Anämisiert wurde eine zweimarkstückgroße runde Stelle der Beugeseite des Unterarms unweit der ersten Quaddelprobe mit 3 Minuten Stromzeit und 5 Milliampere Stromstärke. Die Widerstandszahlenreihe gibt die Werte des Schaltknopfes an, dessen Einstellung nötig war, um bei den früher besprochenen individuellen Schwankungen des Hautwiderstandes die gewünschte Stromstärke jedesmal zu erhalten. In ihrer Größenfolge entsprechen sie im umgekehrten Verhältnis dem Widerstande und stellen nur relative, keine Ohmwerte dar. Vorversuche hatten gezeigt, daß auf der mit Adrenalin behandelten Haut stärkere Reize nötig waren, um gleich große Quaddeln wie auf der normalen Haut zu erzeugen. Der Strom wurde daher die doppelte Zeit einwirken gelassen; eine Verstärkung der Intensität wäre zu schmerzhaft gewesen. Quaddelbeginn nach 4,1 Minute und Entwicklungszeit bis zum Höhepunkt mit 8,8 Minuten im Durchschnitt zeigen eine Verlangsamung gegenüber den Werten bei der Quaddelbildung auf normaler Haut.

Während nun in jedem der Versuchsfälle und in zahllosen weiteren Kontrolluntersuchungen, deren Aufzählung hier zu weit führen würde, unter den angegebenen Bedingungen die Anodenreizung auch auf der mit Adrenalin iontophoretisch anämisch gemachten Haut eine Quaddel zustande brachte, blieb die Rötung innerhalb der anämischen Zone vollständig aus! Zwei Möglichkeiten der Erklärung für dieses Phänomen schienen mir zunächst gegeben: entweder wurde der Reiz von den Gefäßen bzw. deren nervösen oder muskulären oder cellulären Receptoren im adrenalinisierten Zustande nicht aufgenommen, oder aber er wurde aufgenommen, jedoch ließ der anämische Zustand, d. h. die Kontraktion der Gefäße, die sonst eintretende gefäßerweiternde Wirkung nicht aufkommen. Folgende Beobachtung entschied diese Frage zugunsten der letzten Auffassung.

Setzt man die Anodenreizung nahe an die Grenze der anämischen Zone, etwa 1—1,5 cm von der unbehandelten normalen Haut entfernt, so tritt eine Rötung in der Form eines Segmentes um die anämische Kreisstelle herum auf der dem Reizungspunkte nächstgelegenen Seite der normalen Haut auf!

Diese an sich außerordentlich auffallende Erscheinung beweist eindeutig, daß der Reiz im adrenalinisierten Gebiet wohl aufgenommen, durch dieses sogar hindurch oder von diesem fortgeleitet wird, und zwar in der gleichen, sich nach allen Seiten gleichmäßig verbreitenden Weise, somit eine mehr oder minder große Kreisfläche einnehmend, wie auf normaler Haut, daß aber die Hyperämie nur außerhalb der künstlichen Anämie im Bereich der indirekten Reizungszone auftritt. Die Bedeutung dieser Feststellung für meine Fragestellung liegt auf der Hand! Die Entstehung der Quaddel im anämischen Gebiet, das Auftreten der Rötung außerhalb desselben auf den gleichen Reiz hin, heißt doch nichts anderes, als daß Quaddel und Rötung sich räumlich voneinander trennen lassen, ohne daß beide in ihrem Erscheinen eine Einbuße erleiden müssen! Die Flüssigkeitsansammlung kann demnach nicht die letzte Folge der arteriellen Hyperämie des Rötungsfeldes sein, wenn diese an der Stelle der Quaddelbildung überhaupt nicht zustande kommt! Damit ist das *wichtigste Ergebnis meiner zweiten Versuchsreihe* bereits dargelegt. Es läßt sich in die Worte zusammenfassen: *Es besteht keine Kausalität in den Beziehungen zwischen Quaddelbildung und Gefäßsystem in dem Sinne, daß etwa die arterielle Hyperämie notwendiger Begleiter oder Vorläufer, erste Stufe oder Ursache der Flüssigkeitsansammlung wäre.*

Auf einige weitere Beobachtungen bei dieser Versuchsreihe muß ich noch eingehen. Ich hatte gesagt, daß es bei der Anodenreizung niemals zu einer Rötung im Anämiebereich komme, sondern nur außerhalb desselben. Es kommt indes manchmal zu einer allerdings kaum $^1/_2$ qmm einnehmenden blaßblauen oder blaßlividen, aber niemals roten Ver-

färbung, direkt an der Stelle des Reizungspunktes selbst; diese minimale Verfärbung tritt erst viel später auf als die Rötung außerhalb der anämischen Zone und bildet dann eine gewöhnlich mehr oder weniger halbseitig beschränkte Umrahmung der Quaddel. Es lag nahe, diese Rötung mit der bei den ersten Versuchen zuweilen angetroffenen in Zusammenhang zu bringen, da sie sich in räumlicher Ausdehnung entsprachen. Im Anschluß an die capillarmikroskopische Beschreibung dieser Versuche soll Näheres darüber gesagt werden. In der Tabelle ist bei der Quaddelerzeugung auf anämischem Gebiet die Zeitdauer von der Reizung bis zum Beginn der Rötung auf der entfernten normalen Haut registriert. Der Durchschnittswert dieser Zahlenreihe beträgt 30 Sekunden, ist also wesentlich kürzer als die Latenzzeit für die Rötung der Anodenreizung auf normaler Haut. Diese Verkürzung entspricht einerseits dem besprochenen längeren Einwirkenlassen des Reizes; es spielt indes noch ein anderer Faktor eine Rolle. Setzt man nämlich in die Nähe einer iontophoretisch beeinflußten Hautstelle, wobei es gleichgültig ist, ob die Elektrode different oder indifferent, Anode oder Kathode ist, einen Reiz, so tritt das Reizerythem hier schneller auf als bei gleicher Reizstärke irgendwo inmitten elektrisch nicht beeinflußter Haut. Es ist diese Beschleunigung der Reaktion wohl eine Folge der durch die Iontophorese verursachten und über ihren direkten Wirkungskreis hinaus fortgepflanzten Zellerregung. Hierzu kommt noch, daß bei der iontophoretischen Adrenalinanämie der Umkreis der behandelten Stelle eine Neigung zu einer leichten Hyperämie zeigt, die manchmal ganz fein schon spontan zu beobachten ist, auf Reiben meist sehr deutlich wird. Diese rings um den Anämieherd manchmal auftretende Kontrasthyperämie hat natürlich im Wesen nichts zu tun mit der scharf umgrenzten und genau entsprechend der exzentrischen Reizsetzung einseitig lokalisierten Rötung bei der Quaddelbildung auf der anämischen Haut. Sie ist nur vielleicht im Sinne einer Hyperämiebereitschaft geeignet, deren Auftreten auf andere Reize hin zu beschleunigen.

Ich komme zur Beschreibung der capillarmikroskopischen Beobachtungen bei der Quaddelentstehung auf adrenalinisierter Haut. Im Kapitel über die Methodik habe ich mich bereits über das capillarmikroskopische Bild bei der iontophoretisch erzeugten Adrenalinanämie geäußert, und ich kann deshalb an das Gesagte gleich anschließen:

Versuch: Anodenreizung 0,9 Milliampere, 5 Sekunden bei W. 40.

C.-M. Beobachtung: Nach Fortnahme der Nadel zeigt sich der schon beschriebene zentrale, hier honiggelbe Fleck, aus dessen Mitte Bläschen aufsteigen. Das übrige Gesichtsfeld ist unverändert, d. h. bis auf ein paar im Füllungszustand ruhende Endschlingen kleinster Ordnung völlig gleichmäßig anämisch.

1 Minute nach Versuchsbeginn: Der zentrale Fleck wird grauer.

2 Minuten nach Versuchsbeginn: Unter dem Rande des zentralen Fleckes erscheinen erst an einer Seite, dann auch entfernt davon, aber nicht ringsum, ein paar Gefäßverzweigungen in der Tiefe.

$2^1/_2$ Minuten nach Versuchsbeginn: Aus den in der Tiefe nahe dem Zentrum sichtbar gewordenen Gefäßen wachsen gleichsam sproßartig Capillaren gegen die Oberfläche vor. Dies geschieht mit einer auffallend langsamen Stetigkeit, die nur zu einer Füllung, nicht aber zu einer Strömung wie bei den früher beobachteten Hyperämien führt. Die Füllung nimmt z. T. strotzende Formen an, bleibt aber bewegungslos.

$3^1/_2$ Minuten nach Versuchsbeginn: Die seitliche Beobachtung meldet Quaddelbeginn. Der graue Mittelfleck färbt sich vom Rande her weißlich, die zuerst erschienenen tieferen Gefäßverzweigungen verschwinden wieder, während die gefüllten Endschlingen bleiben. Die Randzone hat sich bisher überhaupt nicht verändert.

8 Minuten nach Versuchsbeginn: Makroskopisch Quaddelhöhe, Anämie. Das Bild ist unverändert. In den Endschlingen ist keine Strömung erkennbar.

11 Minuten nach Versuchsbeginn: Die Zahl der sichtbaren Endschlingen ist geringer geworden. Das Verschwinden der einzelnen ist nicht zu beobachten. Es muß langsamer erfolgen, wie das Vorrücken eines Stundenzeigers auf der Uhr.

17 Minuten nach Versuchsbeginn: Vollkommene Bewegungslosigkeit der Erscheinungen. Es sind immer noch mehr Endschlingen zu sehen als vor der Reizung, sie alle zeigen nach wie vor Stagnation des Inhaltes.

34 Minuten nach Versuchsbeginn: Die Quaddel ist makroskopisch nicht mehr sichtbar. Das c.-m. Bild ist oberflächlich unverändert, d. h. es sind immer noch gefüllte Endschlingen ohne Strömung sichtbar, die Tiefe schimmert in der Nähe des Zentrums rosa durch.

Zahlreiche Beobachtungen dieses gleichen Vorganges bei anderen Versuchspersonen mit ähnlich starker und langer Anodenreizung ergaben im wesentlichen dieselben Erscheinungen. Eine solche Beobachtung offenbarte noch eine interessante Einzelheit, welche den Vorgang bei der Füllung der Endschlingen deutlicher sichtbar werden ließ und ihn damit charakterisierte: unter dem Rande eines Fleckes erschien ein winziges, rotes Pünktchen, nach einigen Sekunden waren zwei an seiner Stelle, wieder eine Zeitlang später drei, und zwar standen diese in einer Reihe. Nach 2 Minuten war eine ganze Endschlinge der Form nach rot punktiert, dabei war jetzt deutlich sichtbar, daß die roten Punkte länger als breit waren, also kleine Zylinder darstellten mit noch kleineren, leeren Zwischenräumen, so daß das ganze Gebilde einem rot gefärbten septierten Pilzfaden nicht unähnlich sah. Schließlich sei noch eine Beobachtung mitgeteilt, auch wenn ich ihr selbst von vorneherein nicht mehr Wert als den eines subjektiven Eindruckes zubilligen will, welcher von der lividen Farbe des makroskopischen Fleckchens induziert sein könnte. Ich hatte nämlich in den meisten Fällen dieser Beobachtungsreihe den Eindruck, daß die strotzend gefüllten stagnierenden Endschlingen in der Farbe viel dunkler rot waren als die manchmal ebenfalls Stagnation zeigenden Capillaren auf normaler ungereizter Haut. Es gelang nicht, diesem Eindruck durch Vergleiche Sicherheit zu verschaffen, denn bis das Capillarmikroskop auf eine andere Stelle umgestellt und die Gefäßebene eingestellt war, hatte sich der optische Eindruck schon wieder zu sehr verwischt. Spätere Reizung als die angegebene, durch intensiveren oder länger dauernden Strom hervorgerufen, verursacht eine größere Ausdehnung und ein noch dichteres Auftreten der oben geschilderten tiefen Verzweigungen und der oberflächlichen Endschlingen. Im Wesen sind diese indes nicht unterschieden von denen bei schwächerer Reizung, d. h. sie zeigen sämtlich vollständige Stagnation.

Die Entwicklung einer Anodenquaddel auf der adrenalinisierten Haut spielt sich im Capillarmikroskop demnach folgendermaßen ab: Eine geraume Zeit nach der Reizung und nach dem Auftreten des direkt

erzeugten zentralen Koagulationsfleckes, zumeist erst kurz vor dem makroskopischen Sichtbarwerden der Quaddel, zeigen sich in der Nähe des zentralen Fleckes auf der bis dahin unverändert weiß gebliebenen anämischen Fläche erst einige tiefere Gefäße, denen Endschlingen folgen, wobei oft gleichsam ein Hervorsprossen aus jenen infolge des langsamsten Vorschiebens der Blutsäule zu sehen ist. Der gesamte Vorgang vollzieht sich äußerst langsam. Weder in den tieferen Gefäßen noch in den sich zum Teil strotzend füllenden Endschlingen ist eine Blutströmung feststellbar. Während der makroskopisch sichtbaren Quaddelbildung ändert sich dieser Zustand nur insoweit, als die tieferen Gefäße wieder verschwinden, während die Endschlingen größtenteils in Stagnation verharren. Der Umfang der Quaddelbasis ist bei weitem größer, als dem kleinen Bezirk entspricht, in dem sich diese Gefäßvorgänge abspielen.

Die geringfügige und spät auftretende Hyperämie bei der Quaddelentstehung im adrenalinisierten Gebiet ist nach alledem etwas ganz anderes als die Hyperämie, die im sofortigen Anschluß an die Anodenreizung auf normaler Haut auftritt. Während diese eine äußerste Beschleunigung des Blutstromes aufweist, kommt es bei jener nur zu einer Erweiterung und langsamen Füllung der Endgefäße, welche dann im Ruhezustand verharren.

Was aus der makroskopischen Betrachtung schon zu schließen war, hat demnach die capillarmakroskopische Beobachtung der Vorgänge deutlich erwiesen: die außerhalb des anämischen Bezirkes auf eine innerhalb desselben ausgeführte Anodenreizung auftretende Rötung ist aktiver, arterieller Natur, ist also ein Teil des bei der ersten Versuchsreihe beobachteten Rötungsfeldes, während es sich bei der Verfärbung an der Stelle der direkten Reizung kurz vor der Quaddelbildung um eine venöse Hyperämie bzw. venöse Stase handelt. *Dieses zweite Ergebnis meiner zweiten Versuchsreihe* bedeutet eine weitere Antwort auf die Fragestellung, und zwar *beweist es, daß sich bei der Anodenreizung bis jetzt dreierlei Wirkungen analysieren lassen*: *erstens eine arterielle Hyperämie in größerer Ausdehnung*, *zweitens eine venöse Hpyerämie geringfügiger Art* und *drittens eine Flüssigkeitsansammlung in Form einer Quaddel.* Während die Versuche der zweiten Reihe und ihre capillarmakroskopischen Beobachtungen ergeben haben, *daß die arterielle Hyperämie in keinem kausalen Zusammenhang mit der Quaddelbildung steht*, bedürfen die Beziehungen zwischen dieser und der eben festgestellten venösen Hyperämie noch der weiteren Erforschung.

3. Die Wirkung der Anodenreizung auf venös gestauter Haut.

Das Ergebnis der zweiten Versuchsreihe hinsichtlich des Auftretens der venösen Hyperämie bei der Quaddelbildung bedarf der näheren

Erforschung im Sinne der Fragestellung. Ob und welche Beziehungen zwischen diesen beiden Erscheinungen bestünden, mußte um so eher untersucht werden, nachdem festgestellt worden war, daß die arterielle Hyperämie mit der Quaddelbildung kausal nichts zu tun habe; wenn, wie gezeigt wurde, auf Anodenreizung hin eine venöse Hyperämie zur Entwicklung kam, und zwar kurz vor der Quaddelbildung, so lag die Annahme kausaler Zusammengehörigkeit zwischen beiden Erscheinungen nicht fern. Gemäß des zeitlichen Verlaufs bestand die Möglichkeit, daß die Quaddelbildung eine Folge der venösen Hyperämie sei. Vorgänge, die geeignet wären, diese zu begünstigen, müßten daher, sollte die Voraussetzung zutreffen, auch für die Quaddelbildung von Vorteil sein. Diesem Gedankengang liegt die Art der dritten Versuchsreihe zugrunde. Die beste Unterstützung einer minimal umschränkten venösen Hyperämie schien mir durch eine allgemeine stärkere venöse Hyperämie, wie sie durch Stauung erzielt wird, gewährleistet zu sein. Ein Reiz, der allein für sich eine geringe venöse Hyperämie verursacht, wird bei einer schon bestehenden venösen Hyperämie im Sinne einer Summationswirkung eine verstärkte erzeugen, deren Folgen dann auch stärker sein müssen. Demgemäß wurden einer Reihe von Patienten Staubinden angelegt, die nur eine venöse Stauung bei vollständig erhaltener arterieller Pulsation bewirkten, und dann Anodenreizungen vorgenommen. Tabelle III zeigt 10 solcher Versuche ausführlich.

Tabelle III.

Nr. und Name	Reizg. a. norm. Haut			Reizg. a. venöser Haut			Bemerkungen:
	Galv. Reiz. 40 W M/A.	Röt. Beg. Sek.	Quadd. Beg. Höhe Min.	Galv. Reiz. 40 W M/A.	Röt. Beg. Sek.	Quadd. Beg. Höhe Min.	
1 L. C.	1,2	20	2—8	1,8	50	$4^1/_2$—7	Qu. weicher u. niedriger
2 E. L.	0,8	60	3—6	2,0	30	3—7	—
3 E. F.	0,9	90	$1^1/_2$—$4^1/_2$	1,3	55	3—7	—
4 M. P.	0,6	25	$1^1/_2$—6	0,9	30	3—8	—
5 C. O.	1,2	35	1—4	2,1	30	3—7	—
6 B. A.	2,1	45	1—$4^1/_2$	1,1	30	3—$8^1/_2$	Auch außerh. der Reizstelle fleckförm. Röt. m. anäm. Hof.
7 M. H.	1,2	15	2—5	2,5	35	7—?	Kaum fühlbar.
8 K. K.	0,9	30	$2^1/_2$—$7^1/_2$	1,15	35	$6^1/_2$—?	Qu. gerade sichtbar.
9 A. St.	0,7	20	$1^1/_2$—5	0,3	30	3—?	minimale Qu.
10 R. D.	1,0	45	2—5	1,9	schlecht sichtbar	3—?	Gerade fühlbar.

Um Vergleiche über die Quaddelgröße, ihre Höhe, Turgescenz usw. anstellen zu können, wurde zuerst ein Arm gestaut, dann nach etwa 15 Minuten, wenn dieser tiefblaugrau gefärbt war, in sofortigem Anschluß hintereinander je eine Reizung

am ungestauten und eine am gestauten Arm ausgeführt, und zwar stets wieder auf der Beugeseite. Die ersten Rubriken der Tabelle ergeben für die Reizung am ungestauten Arm im Durchschnitt den Rötungsbeginn mit 38,5 Sek., die Quaddelentstehung mit 1,8 Min., und deren Entwicklung bis zur Höhe in 5,8 Min. Am gestauten Arm ergaben die Reizungen die Durchschnittswerte 41,5 Sek. für Rötungsbeginn, 3,9 Min. für Quaddelbeginn, während der Höhepunkt der Entwicklung nur bei 6 von 10 Fällen mit Sicherheit festgestellt werden konnte und für diese Fälle 7,4 Min. betrug. Während der durchschnittliche Rötungsbeginn am gestauten Arm nur den durchaus unwesentlichen Unterschied von 3 Sek. gegenüber dem Rötungsbeginn am ungestauten Arm aufweist, beträgt die Verzögerung für Quaddelentstehung 2,1 Min., das sind mehr als 100%! Auf die Unterschiede bis zur vollen Höheentwicklung soll der ungleichen Versuchszahlen wegen kein Gewicht gelegt werden.

Das Wichtigste dieser zahlenmäßigen Ergebnisse *ist* die Tatsache, *daß die venöse Stauung die Bildung einer Quaddel um mehr als das Doppelte in der Zeit verzögert*! Diese Feststellung dürfte allein schon genügen, um die Irrigkeit obiger Voraussetzung von der günstigen Beeinflussung der venösen Stauung im Sinne einer Summationswirkung darzutun und damit die Kausalität zwischen venöser Hyperämie und Quaddelbildung als Reizungsfolgen anzweifeln zu lassen. Doch wenden wir uns zunächst den Erscheinungen im einzelnen zu.

Was das Auftreten der arteriellen Hyperämie angeht, so ist dieses auf dem tiefblaugrau gefärbten Arm leichter zu beobachten als auf normaler Haut. Das auftretende helle arterille Rot verdrängt vollständig die venöse Hyperämie, so daß die Farbenkontraste außerordentlich deutlich sind, so etwa, wie man sie bei manchen schweren toxischen Erythemen zu sehen bekommt. Die Ausdrücke „ziegelrot“ und „schiefergrau“ charakterisieren den Kontrast der Farben am treffendsten. Vielfach sind die arteriellen Hyperämieherde gegen die venöse Umgebung mit einem feinen anämischen Saum abgesetzt. Außerdem erkennt man hier deutlicher noch wie manchmal schon auf der normalen Haut, daß der arterielle Fleck keine geschlossene Einheit bildet, sondern daß der Rand sich oft in kleinere Flecke auflöst, die zuweilen sogar $^1/_2$—1 cm entfernt für sich allein stehen, so daß die ganze Anordnung dem eines Bombensyphilids entspricht. Vielleicht ist die Ähnlichkeit in der Lokalisation dieser beiden Erscheinungen mehr als bildlich. Auch die ovale Längsstellung des arteriellen Rötungsfeldes auf dem Unterarm tritt bei der venösen Stauung noch ausgeprägter in Erscheinung. Bei bestehender Cutis marmorata hat man den Eindruck, daß die kleinen arteriellen Randflecken zumeist die Lücken in dem Venenmosaik ausfüllen. Wichtiger indes als diese Befunde sind die Beobachtungen an den Quaddeln selbst, worüber die Rubrik der Bemerkungen in der Tabelle unterrichtet. In den ersten 6 Fällen waren die Quaddeln am gestauten Arm niedriger, z. T. um die Hälfte und vor allem weicher als die Kontrollen, obwohl die Reizstärken im Durchschnitt um ein geringes (0,4 Milliampere) größer waren. Es sei hier bemerkt, daß die Reizstärken bei punktförmiger Reizung davon abhängig sind, ob man gerade einen Drüsenausführungsgang oder sonst eine flüssigkeitsreichere Hautstelle oder eine mehr Widerstand bietende stärkere Verhornung trifft. Da die gleiche Zeit und die gleiche Widerstandsmarke eingestellt war, dürfte die durchschnittliche Reizverstärkung als Folge der größeren Durchlässigkeit der durch Stauung flüssigkeitsreicher gemachten Haut anzusehen sein, sowie *J. K. Mayr* an gewissen Körpergegenden konstante auf gleicher Ursache beruhende Widerstandsunterschiede

größerer Gebiete festgestellt hat. *Trotz dieser stärkeren Reizung blieben die Quaddeln auf der venösen Haut in ihrer Stärke zumeist erheblich hinter denen auf der normalen Haut zurück.* (Fall 1—6.) In den Fällen 7—10 war der Reizunterschied noch etwas größer, 0,5 Milliampere, die Quaddelbildung indes trotzdem noch schlechter, „kaum fühlbar", „gerade sichtbar" usw. Des weiteren ist noch zu erwähnen, daß sämtliche Quaddeln am venösen Arm eine rosa oder livide Farbe zeigten, niemals anämisch wurden, und daß ihre Turgescenz erheblich geringer war als die der Kontrollen. Die geringere innere Spannung ließ sich durch folgende Probe gut sichtbar machen: eine stumpf abgefeilte Stecknadelspitze wurde bei beiden Quaddeln eingedrückt; während die Normalquaddel die entstehende Delle sofort wieder ausglich, blieb diese bei der Stauungsquaddel bestehen. Die Quaddel bei der venösen Stauung zeigt somit mehr „Ödem-" als „Quaddel"-Charakter. Alle diese Umstände dürften beweisen, daß die venöse Stauung der Quaddelbildung hinsichtlich Zeit und Intensität durchaus nicht förderlich ist, daß sie im Gegenteil die Quaddelentstehung verzögert und sie in ihrer Stärkeentwicklung hemmt. Wenn also eine Verstärkung der venösen Hyperämie der Quaddelbildung in jeder Beziehung hinderlich im Wege ist, kann die venöse Hyperämie als solche nicht gut die letzte Ursache der Flüssigkeitsansammlung sein.

Die c.-m. Beobachtung ließ mich bei dieser Versuchsreihe insoweit im Stich, als dem äußerlich schon hinreichend bunten Bild eine Fülle von tiefen und oberflächlichen Gefäßen mit und ohne Strömung entsprach, welche anscheinend ihren Zustand wechselten, aber trotz vieler Beobachtungen niemals irgendwelche Gesetzmäßigkeiten zu erblicken erlaubten, weil in dem Gewirr der Gefäße nie zu unterscheiden war, ob es sich um neu auftauchende, verschwindende oder von der Ruhe zur Bewegung oder von Strömung zur Stase übergehende Gefäße handelte. Von einer histologischen Untersuchung wurde nach diesen Erfahrungen Abstand genommen, denn die Fixation eines solchen Zustandsbildes wäre durch keine Art von Exstirpation und Präparatbehandlung ermöglicht worden.

Die Deutung der vorher geschilderten Befunde kann daher nur an Hand der klinischen Beobachtungen des Verlaufes erfolgen. *Das wichtigste Ergebnis dieser dritten Reihe von Versuchen war der Nachweis, daß die* auf Grund der Ergebnisse der zweiten Versuchsreihe mögliche *Annahme von der alleinigen ursächlichen Bedeutung der venösen Hyperämie für die Quaddelbildung falsch war.* Die Frage ist noch zu beantworten, was denn eigentlich bei der venösen Stauung der Flüssigkeitsansammlung in Form einer Quaddel hinderlich im Wege steht. Die venöse Stauung bewirkt eine Überladung des gesamten Gewebes mit Kohlensäure. Wie ich schon an anderer Stelle dargelegt habe, ruft ein abnormer chemischer Zustand im Gewebe ein unphysiologisches Ionengemisch (*Höber*), eine Änderung der Zellerregungsmöglichkeiten, unter normalen Umständen eine Herabsetzung der Funktion hervor (*Dietrich*). Die Anodenreizung trifft also bei venöser Stauung auf ein in seinen Reaktionsmöglichkeiten gehemmtes Gewebe, während der Reiz auf die Gefäße unbehindert zur Wirkung führt, wie die prompte arterielle Hyperämie beweist. *Die Reaktionen des Gewebes als solche sind es demnach, welche die Quaddelbildung in hervorragendem Maße beeinflussen.* Damit soll natürlich keineswegs gesagt werden, daß der bei der Quaddelbildung auftretenden venösen Hyperämie gar keine Bedeutung für die

Flüssigkeitsansammlung zukommt, wie das etwa von der arteriellen Rötung nachgewiesen wurde, sondern es soll hier vorerst nur festgestellt werden, daß selbst die besten Bedingungen für das Zustandekommen oder sogar eine Verstärkung der venösen Hyperämie, gegenüber einer Einschränkung der geweblichen Reaktionsmöglichkeiten vollkommen an Wert verlieren, daß das Ausschlaggebende in solchem Falle eben die geweblichen Reaktionen sind. Damit ist die Frage nach dem Wert der Vorgänge im Gewebe selbst bei der Quaddelbildung in den Vordergrund des Interesses gerückt!

4. Die Wirkung der Anodenreizung auf arteriell und venös gestauter Haut.

Es war gezeigt worden, daß die venöse Stauung die Quaddelbildung hinsichtlich Zeit und Intensität ungünstig beeinflußte. Als Grund war die Änderung des Gewebezustandes durch die Kohlensäureüberladung wahrscheinlich gemacht worden. Wenn diese Anschauung Richtigkeit haben sollte, mußte eine experimentelle Steigerung der bei der letzten Versuchsreihe angewandten venösen Hyperämie die Quaddelbildung noch ungünstiger als bisher beeinflussen, im stärksten Grade sie vielleicht ganz unmöglich machen. Die 4. Versuchsreihe wurde demgemäß an blutgefüllten, venös und arteriell abgeschnürten Extremitäten angestellt. Vorher, bei der einfachen, rein venösen Stauung war nämlich immer noch eine Sauerstoffzufuhr möglich gewesen, auch hatte die stets ungeschwächt auftretende arterielle Hyperämie bewiesen, daß die Funktion der Arterien bis in die kleinsten Capillaren hinein erhalten geblieben war, daß sie sich sogar trotz der für sie ungünstigen Druckverhältnisse der venösen Stauung gegenüber behaupten konnte.

Bei der arteriellen und venösen Stauung im Füllungszustand der Gefäße mußte die Kohlensäureüberladung noch vollständiger werden. Ob es bei der Ausschaltung der Wirkung des vom Herzen und den zentralen Gefäßen fortgeleiteten Druckes zu irgendwelchen Gefäßreaktionen, wie sie bisher bei den Versuchen mit der Anodenreizung beobachtet wurden, kommen würde, war schwer vorher zu sagen. Die Möglichkeit für ihr Auftreten schien immerhin nach den Lehren von der Unabhängigkeit der capillaren Funktionen, von denen später noch die Rede sein wird, gegeben.

Die Kontrollanodenreizung mit 10 Sekunden Reizzeit und durchschnittlich 0,8 Milliampere Reizstärke ergab folgende Reaktionswerte: Rötungsbeginn nach 18 Sekunden, Quaddelbeginn nach 1,7 Minuten, Quaddelhöhe nach 5,3 Minuten. Am abgebundenen Arm wurde nach 3—5 Minuten Wartezeit durchschnittlich mit 1,1 Milliampere je 10 Sekunden gereizt. Der Erfolg hinsichtlich direkter Gefäßreaktion war folgender: um die punktförmige, opak gelblich scheinende Reizstelle herum bildete sich im sofortigen Anschluß an die Reizung ein oft nur stecknadelkopfgroßer, manchmal aber auch kleinlinsengroßer dunkelroter Fleck, der kreis-

Tabelle IV.

Nr. und Name	Reiz a. norm. Haut: Galv. Reiz. 10″ M/A.	Röt. Beg. Sek.	Quadd. Beg. Höhe Min.	Reiz. b. tot. Stauung: Galv. Reiz. 10″ M/A.	Rötung	Quaddel	Bemerkungen: (Zeit der Abnahme der Stauungsbinde in Klammer).
1 L. C.	1,5	10	2—4 1/2	1,2	Kokarde	—	Geringe Quaddelbildung 5 Min. n. Abnahme der Binde (10 Min.).
2 L. F.	0,2	15	1—4 1/2	0,6	winzige Kokarde	—	Keine Quadd n. Abn. d. Binde (10 Min.).
3 F. Sch.	1,2	10	2—6	1,8	Kokarde	—	4 1/2 Min. n. Abnahme d. Binde (5 Min.) Quaddel.
4 E. H.	0,3	30	2—4	1,6	Kokarde	—	7 Min. n. Abn. d. Binde (10 Min.) ganz geringe Qu.
5 M. L.	0,8	10	2—5	0,6	Kokarde	—	10 Min. n. Abn. d. Binde (10 Min.) geringe Quadd.
6 A. P.	1,1	25	2—5	1,7	starke Kokarde	—	5 Min. n. Abn. d. Binde (10 Min.) geringe Quadd.
7 B. M.	0,9	10	1—7	0,9	starke Kokarde	—	4 Min. n. Abn. d. Binde (10 Min.) flache Quaddel.
8 L. R.	0,6	25	1—5 1/2	0,7	kleine Kokarde	—	5 Min. n. Abn. d. Binde (10 Min.) leichte Rötung u. eben fühlb. Quaddel.
9 A. G.	0,6	25	2—5 1/2	1,2	Kokarde	—	10 Min. n. Abn. d. Binde (10 Min.), eben fühlb. Qu.
10 E. L.	0,9	20	2—6	0,7	winzige Kokarde	—	6 Min. n. Abn. d. Binde 10Min), eben fühlb. Qu.

rund und scharf gegen die Umgebung abgesetzt war und die Farbe einer nicht ganz frischen Petechie hatte, also nicht hellrot, aber auch nicht livid, sondern eher kupferfarben aussah; damit machte er die Mitte überhaupt erst in ihrer opaken Helligkeit recht sichtbar. So sah das ganze Gebilde wie eine ganz kleine Kokarde aus; es ist auch als solche in der zweiten Rubrik unter „Rötung" notiert. Im c.-m. Bild entsprach dieser Kokarde eine tiefe und oberflächliche Hyperämie, deren Entstehung folgendermaßen sich abspielte: gleich nach der Reizung vermehrte sich die an sich schon reichlicher als normal vorhandene Zahl der im Ruhezustand verharrenden gefüllten Capillaren durch Auftauchen neuer, ebenso wurde die rote Fleckbildung der Tiefe dichter; Gefäßnetze waren deutlicher zu sehen. Eine sichere Bewegung des Inhaltes konnte in keiner der vielen Beobachtungen festgestellt werden. Die Hauptschwierigkeit der Beobachtungen liegt hier im folgenden: man weiß genau, daß die Zahl der Endschlingen sich dauernd vermehrt, und bemüht sich, das Auftauchen einer solchen im Geschehen selbst mit dem Blick zu erfassen; fixiert man nun beispielsweise eine relativ leere Stelle, so sieht man wohl, wie diese mehr und mehr eingeengt wird, wie vielleicht auch ihr Untergrund einen röteren Farbton annimmt, unwillkürlich fixiert man dann diesen — und plötzlich entdeckt man auch in der vorher leeren höheren Schicht eine gefüllte Endschlinge. Die Schwierigkeit liegt also in den optischen Eigentümlichkeiten der Methode. Man kann das Auge nicht auf eine gewisse Entfernung, nach Bruchteilen von Millimetern berechnet, in die Leere einstellen und in dieser Einstellung belassen, zumal, wenn ringsum, sowohl seitlich in der gleichen

Ebene, wie tiefer in vielen anderen Ebenen, Fixationspunkte sich darbieten. So ist das Ergebnis der c.-m. Beobachtungen hier ziemlich mäßig, immerhin beweist es eine oberflächliche und tiefe durch die Reizung bewirkte Gefäßfüllung entsprechend dem makroskopischen Bilde.

Die Rubrik „Quaddelbildung", nach dem Schema der vorigen Tabellen angelegt, bleibt hier leer. Solange der Arm im blutgefüllten Zustande abgebunden blieb, trat in keinem der Fälle eine Quaddel auf. Da dieser Zustand mit der Zeit Schmerzen zu verursachen pflegt, mußten die Binden dann, zumeist nach 10 Minuten, abgenommen werden. Um nun die im Anschluß an eine solche Abbindung aufzutreten pflegende starke Rötung nicht zu massig werden zu lassen, wurde der Arm erhoben gehalten. Es zeigte sich dabei folgendes: Im sofortigen Anschluß an die Abnahme der Binde begann der Arm sich hell zu röten; in einigen Sekunden war die Rötung (die sogenannte sekundäre Fluxion) bis an die Fingerspitzen sichtbar. Diese helle Rötung löste, kaum daß sie den petechienartigen Fleck der Anodenreizung erreicht hatte, ihn auf und verdichtete sich hier zu dem üblichen arteriellen Anodenreizerythem. Dieses blieb auch nach der Rückbildung des allgemeinen Erythems am Arm bestehen.

Die wichtigste Rubrik ist die nun folgende der „Bemerkungen". Sie belegt die Tatsache, daß es in nahezu allen Fällen (bei 9 von 10) nach Abnahme der Binde noch zu einer Quaddelbildung kam, und zwar nach einer überraschend langen Latenzzeit. Diese Latenzzeit betrug für 8 Fälle, in denen die Binde 10 Minuten gelegen hatte, im Durchschnitt 8 Minuten. In einem Fall mit 5 Minuten Abbindungszeit trat die Quaddel nach $4^1/_2$ Minuten auf; in dem übrigbleibenden Fall der Reihe kam es zu keiner Quaddelbildung mehr. Die Quaddeln waren stets kleiner entwickelt als die Kontrollgebilde, zeigten weniger Turgescenz, in manchen Fällen war diese eben fühlbar. Fall Nr. 2 mit nur 0,6 Milliampere Anodenreizung brachte keine Quaddel mehr zustande, auch war dessen Kokarde winzig gewesen. Den kleinsten Quaddeln entsprachen auch in den anderen Fällen, wie aus der Tabelle ersichtlich ist, die kleinsten Kokarden (Nr. 8 und 10).

Die Vorgänge bei den geschilderten Versuchen waren demnach auf Grund der Beobachtung und tabellarischen Zusammensetzung in der Hauptsache folgende: *Die Anodenreizung am blutgefüllten arteriell und venös abgebundenen Arm verursachte unmittelbar eine kleine, petechienartige Rötung, während eine Quaddelbildung nicht zustande kam; im sofortigen Anschluß an die Abnahme der Binde, die zumeist 10 Minuten belassen worden war, wurde der petechienartige Fleck durch die gewöhnliche, ausgedehnte arterielle Anodenrötung ersetzt; lange Zeit danach, im Durchschnitt nach 8 Minuten, kam es in fast allen Fällen zu einer mäßigen Quaddelbildung.*

Diese Vorgänge beweisen folgendes: Der Anodenreiz wird auch im abgebundenen, blutgefüllten Arm aufgenommen, es kommt auch zu einer beschränkten Gefäßwirkung, die sich als Erweiterung und Füllungszunahme erweist; eine Flüssigkeitsansammlung im Gewebe in Form einer Quaddel bleibt jedoch während des Zustandes der Abbindung aus. Der Reiz zu dieser geht indes nicht verloren, sondern kommt lange Zeit nach Eintritt normaler Durchblutungsverhältnisse, mit außerordentlich großer Verspätung, zur Wirkung, während sich die in früheren Versuchen als arteriell erkannte Gefäßreizwirkung sofort im Anschluß an

die wiederkehrende Pulsation entwickelt. Das Wichtigste in diesen Versuchen sehe ich nicht in der Tatsache, daß die Reize an sich lange Zeit latent bleiben können, bis sich die Bedingungen geändert haben, die ihnen eine Wirkung ermöglichen, sondern mir scheint das bedeutendste Ergebnis in dem zeitlichen Unterschiede der Verzögerung zu liegen, die sich zwischen den verschiedenen Reaktionen auf den gleichen Reiz hin ergeben hat. Der Versuchsanordnung ist somit eine Trennung der Einzelvorgänge gelungen. Die Trennung erlaubt folgende Schlüsse: Die direkte Gefäßreizung, die zur Erweiterung und Füllungszunahme führt, ist zum Teil eine vom Blutdruck unabhängige Funktion, wahrscheinlich eine periphere Gefäßreaktion. Die volle arterielle Reaktion kommt erst durch die Unterstützung von seiten des arteriellen Blutdruckes, und zwar sofort mit dem Momente der Wiederherstellung des Kreislaufes zustande. Die Reizung, die unter normalen Verhältnissen in bestimmter Zeit zur Flüssigkeitsansammlung in der Form einer Quaddel führt, kann sich im abgebundenen Arm überhaupt keine sichtbare Geltung verschaffen. *Wenn nun die Wirkung hinsichtlich Flüssigkeitsansammlung nach Wiederherstellung des Blutkreislaufes nicht in einer den Gefäßreaktionen üblichen Zeit, sondern mit einer erheblichen Verzögerung auftritt, so liegt der Schluß nahe, daß sie keine direkte Gefäßwirkung ist.* Nehmen wir an, sie wäre eine solche, dann wäre kein Grund dafür vorhanden, daß nicht das Zahlenverhältnis zwischen den Daten der Verzögerung der nachgewiesenen direkten Gefäßwirkung und den Daten der Verzögerung der Flüssigkeitsansammlung nicht dasselbe wäre. Das Verhältnis der primären Latenzzeit zur sekundären (d. i. die nach Bindenabnahme) beträgt für die Rötung 45 : 20, während das Verhältnis der primären Latenzzeit zur sekundären für die Quaddelbildung 140 : 480 statt etwa 140 : 62 beträgt. Die Flüssigkeitsansammlung wäre demnach weder die direkte Folge einer autonomen Capillarfunktion noch einer solchen, die vom Blutdruck oder überhaupt von der Blutzirkulation abhängig ist. Die Tatsache, daß die durch Abbindung verursachten Gefäß- oder Kreislaufstörungen hinsichtlich Gefäßreaktion nach wenigen Sekunden anscheinend ausgeglichen sind, weist darauf hin, daß die außerordentlich große Verzögerung der Flüssigkeitsansammlung anderweitig bedingt sein muß. Sie kann nach allem Dargelegten nur ihren Grund in den geweblichen Verhältnissen haben. Das Gewebe enthielt im Augenblick der Abbindung Blut; durch die Abbindung wurde ihm die Zufuhr neuen arteriellen Blutes gesperrt und ihm auch die Möglichkeit genommen, seine Stoffwechselprodukte an die Blutbahn abzugeben. Es kam somit im Gewebe zu einer Überladung mit Kohlensäure und anderen schädlichen Stoffen, die noch stärker ausgeprägt war als bei rein venöser Stauung, welche immerhin noch eine gewisse Sauerstoffabnahme er-

laubte. Bis eine solche Störung im Gewebestoffwechsel sich wieder völlig ausgeglichen hat, vergeht natürlich eine geraume Zeit — und diese ist es wohl, welche die sekundäre Verzögerung der Quaddelbildung verschuldet. War demnach in der vorigen Versuchsreihe mit der rein venösen Stauung der Nachweis erbracht worden, daß die durch Kohlensäureüberladung verursachte Gewebsveränderung die Quaddelbildung ungünstig beeinflußte, so zeigte die letzte Versuchsreihe, *daß ein aufs stärkste im ungünstigen Sinne veränderter Gewebezustand die Quaddelbildung ganz hintanhält*, und daß auch der Eintritt normaler Gefäß- und Zirkulationsverhältnisse *nicht eher* eine Flüssigkeitsansammlung ermöglicht, *als bis das Gewebe, von allen Schädlichkeiten befreit, seine volle Reaktionsfähigkeit wieder erhalten hat.* Damit beweist das Gewebe seine aktive Beteiligung an der Quaddelbildung.

5. *Die Wirkung der Anodenreizung auf blutleerer Haut.*

Die Bedeutung der Gewebereaktionen hat gegenüber der der Gefäßfunktionen im letzten Kapitel noch mehr gewonnen und die Frage bedarf der Prüfung, ob und inwieweit die Gewebsreaktionen von den Gefäßen und dem Blutkreislauf abhängig sind. Der Weg zu solchen Prüfungsmöglichkeiten ist durch die letzte Feststellung vorgezeichnet. Es wurde gezeigt, daß das mit Stoffwechselprodukten überladene Gewebe der Anodenreizung gegenüber trotz Blutzufuhr hinsichtlich Quaddelbildung reaktionslos blieb. Wie sich ein Gewebe verhalten würde, welches einerseits nicht mit Abfallstoffen überladen, andererseits aber doch vom Blutkreislauf abgeschnitten war, mußte daher in nächster Folge untersucht werden. Daß eine solche Versuchsbedingung nur äußerst relativ zu schaffen ist, dürfte offenbar sein, denn jede auch nur vorübergehende Trennung vom Blutkreislauf bedeutet für das Gewebe eine Schädigung, das ist irgendeine chemisch-physikalische oder kolloidale oder sonstige Änderung zu seinen Ungunsten, die natürlich nicht gleich zur Lebensunfähigkeit, sicherlich aber zu einer Reaktionsuntüchtigkeit führen muß. Die Reaktionsfähigkeit aber galt es gerade zu prüfen! Zunächst wurde die Anodenreizung an blutleer gemachten Extremitäten versucht. Die Blutleere wurde in der Weise erzeugt, daß der erhobene Arm der Versuchsperson ca. 3 Minuten lang durch zentripetales zirkuläres Massieren ziemlich blutleer gemacht wurde und im sofortigen Anschluß daran eine Esmarch-Binde mit festen Touren angelegt wurde. Tabelle V zeigt die Ergebnisse dieser Versuche.

Die Kontrollquaddel, auf gleiche Weise wie in allen früheren Versuchen erzeugt, erschien im Durchschnitt nach 2 Minuten und gebrauchte bis zur höchsten Entwicklung 6,4 Minuten. Auf der blutleeren Haut wurde die doppelte Reizzeit (10 Sekunden) des höheren Widerstandes halber angewandt. Die Zeit der Blut-

Tabelle V.

Nr. und Name		Kontrolle: Galv. Reiz. 40 W 5 Sek. M/A.	Kontrolle: Quadd. Beg.-Höhe	Reizung b. Blutleere: Galv. Reiz. 40 W 10″ M/A.	Reizung b. Blutleere: Zeit d. Blutleere Minut.	Reizung b. Blutleere: Erfolg währ. d. Blutleere	Erfolg nach Abnahme der Binde
1	B. M.	1,2	2—7	1,0	8	—	Quaddel nach 3 Minuten
2	B. A.	0,9	$1^1/_2$—6	1,2	10	—	„ „ 5 „
3	L. C.	2,1	$1^1/_2$—5	2,1	10	—	„ „ 4 „
4	M. H.	1,8	2—$6^1/_2$	0,9	10	—	„ „ 6 „
5	L. R.	1,1	2—5	1,2	10	—	„ „ $4^1/_2$ „
6	B. E.	0,7	$1^1/_2$—9	1,3	7	—	„ „ 5 „
7	F. Sch.	1,3	$2^1/_2$—7	1,0	10	—	„ „ 6 „
8	V. G.	1,2	2—6	1,5	10	—	„ „ 4 „
9	B. Au.	1,1	2—5	1,3	10	—	„ „ 7 „
10	K. Sch.	0,8	3—8	1,1	10	—	„ „ 6 „

leere wurde nach Möglichkeit, um Vergleiche mit der letzten Versuchsreihe anstellen zu können, auf 10 Minuten bemessen, was auch bis auf 2 Fälle gelang, in denen die Versuchspersonen über zu starke Schmerzen klagten.

Das Ergebnis dieser Reizungen war im einzelnen folgendes: Während der Abschnürung kam es zu keinerlei Quaddelbildung oder überhaupt zu irgendeiner sichtbaren Reaktion. Geraume Zeit nach Abnahme der Esmarchbinde traten in sämtlichen Fällen Quaddeln auf, und zwar solche von einer Größe und Turgescenz, die den Maßen der Kontrollquaddeln kaum nachstanden. Die sekundären Latenzzeiten betrugen für die 8 Fälle mit 10 Minuten Blutleere im Durchschnitt 5,3 Minuten. Erinnern wir uns, daß die sekundäre Latenzzeit bei der bluthaltigen, totalen Stauung 8,0 betrug, so ist demnach die Verzögerung der Flüssigkeitsansammlung, die durch den Zustand des gänzlich blutleeren Gewebes verursacht wurde, erheblich geringer; diese Tatsache bedeutet im Sinne der früher dargelegten Auffassungen, daß das Gewebe durch die Blutleere als solche allein auch geschädigt wird, aber nicht so stark wie jenes, das von der Neuzufuhr arteriellen Blutes abgeschnitten, mit venösem Blute aber überladen ist.

Das Ergebnis dieser Versuchsreihe zeigt demnach, daß eine Quaddelbildung im blutleeren Gewebe überhaupt nicht zustande kommt, daß die durch die vorübergehende Blutleere hervorgerufene Verzögerung indes wesentlich geringer ist als die, welche durch eine vorübergehende arterielle und venöse Stauung verursacht wird.

Wenn nicht die früheren Versuche die nur relative, d. h. indirekte Bedeutung der Zirkulation wahrscheinlich gemacht hätten, so hätte man dem Ausfall dieser letzten Versuche gerade das Gegenteil entnehmen müssen, daß nämlich der unbedingten vollen Funktion der Gefäße und der Zirkulation die ausschlaggebende Bedeutung für die Quaddelentstehung zukommen müsse. Bei der Zusammenfassung der Ergebnisse aller Versuche sollen diese Fragen noch genauestens erörtert werden. In der Richtung unserer bisher entwickelten Annahmen und der aus den Versuchen gezogenen Folgerungen lag die Möglichkeit,

daß die Flüssigkeitsarmut des Gewebes als solche am blutleer gemachten Arm, welche auch zu einer Widerstandserhöhung geführt hatte, die Ursache der Behinderung einer Flüssigkeitsansammlung umschränkter Art, wie sie die Quaddel darstellt, sein könne. Wie hochgradig die Flüssigkeitsarmut eines ausmassierten blutleeren Armes ist, lehrt schon der Augenschein: die Haut ist in Nischen und Gruben eingesunken, so besonders an der Hand, die unter normalen Verhältnissen überhaupt nicht zu sehen sind. Das ganze Gewebe im blutleeren Arm hat das Bestreben, Flüssigkeit aufzunehmen und wirkt damit einer umschränkten unphysiologischen Ansammlung von Flüssigkeit entgegen, sei diese, was dahin steht, aktiver oder passiver Natur. Wenn nun einerseits die durch frühere Versuche begründete Annahme richtig war, daß dem Gewebe auch eine Autonomie wie etwa den Capillaren zukomme, daß andererseits die zweite Möglichkeit im Sinne der Einleitung zuträfe, daß nämlich die Art der Quellen für die Flüssigkeitsbeschaffung nebensächlicher Art wäre (*Fischer!*), dann müßte es vielleicht gelingen, durch Flüssigkeitszufuhr von außen her in dem gereizten Bezirk eine Quaddel zur Erzeugung zu bringen.

Versuch: Der Versuchsperson W. F. wurde nach manueller Blutentleerung des erhobenen Armes eine Esmarchbinde angelegt, und eine Anodenreizung gewöhnlicher Stärke und Art ausgeführt. Nach 5 Minuten reaktionsloser Wartezeit wurden 1 cm von der Reizstelle entfernt 4 ccm physiologischer Kochsalzlösung subcutan so injiziert, daß ein feigengroßes Kissen entstand, welches die alte Anodenreizstelle mit seiner Wölbung emporhob. Weitere 5 Minuten Wartezeit förderten keinerlei Erscheinungen zutage. Sodann wurden hintereinander eine Anodenreizung abseits des Flüssigkeitskissens und eine auf dessen Höhe gesetzt. Als nach 4 Minuten wiederum kein Erfolg zu sehen war, wurde die Esmarchbinde gelöst. Kurz nach Abnahme derselben erschienen an sämtlichen Reizstellen Quaddeln, und zwar in folgender Reihenfolge: Zuerst kam die Quaddel der vorletzten Reizung auf dem Flüssigkeitskissen, dann kam die der letzten Reizstelle abseits der Injektion, dann kam die der zweiten Reizstelle, unter welcher die Lösung eingespritzt worden war, und zum Schlusse kam die der allerletzten Reizung. Da aus naheliegenden Gründen keine größere Zahl von Versuchen dieser letzten Art zu ermöglichen war, so sei dieser Verlauf der Quaddelbildung ohne Deutung und Würdigung hier wiedergegeben. Der erste Teil des Versuches wurde mehrmals wiederholt und blieb stets erfolglos.

Die subcutane Zufuhr von Flüssigkeit kann also keine Quaddelbildung an einer Reizstelle ermöglichen, ist also nicht imstande, die durch den Kreislauf zugeführte Flüssigkeit su ersetzen.

6. *Die Wirkung der Anodenreizung auf überlebender Haut.*

Der Vollständigkeit halber wurden die Verhältnisse der Anodenreizung noch an überlebender Haut studiert. Hautstücke von Pfennig- bis Fünfmarkstückgröße, welche bei operativen Eingriffen gewonnen werden konnten, wurden lebenswarm nach Abtrennung des subcutanen Fettes in körperwarme, physiologische Kochsalzlösung gebettet und im Wärmeschrank bei 37° gehalten. Die derart auf-

bewahrte Haut pflegte schon nach kurzer Zeit eine starke Runzelung der Oberfläche aufzuweisen, die indes leicht verstreichbar blieb.

Die Farbe der Haut wurde weißer und heller. Zu den Versuchen wurden die Hautstücke auf eine kleine, schüsselförmige Bleielektrode gelegt, deren Grund mit Watte ausgefüllt war, so daß die Haut darüber eine ebene Fläche darbot. Die Elektrodenschüssel wurde ebenfalls mit warmer Kochsalzlösung angefüllt, und zwar so weit, daß die Hautoberfläche trocken lag, während die Unterfl che in ganzer Ausdehnung die Flüssigkeit bzw. flüssigkeitsreiche Watteunterlage berührte. Die Elektrode wurde von unten während des Versuches erwärmt gehalten. Diese Elektrode wurde dann an die Kathode angeschlossen und darauf wurde mit der Anodennadel wie am Lebenden eine Reizung ausgeführt. Einige ausgewählte und gekürzte Protokolle mögen die Wirkung veranschaulichen.

Versuch: Haut 3 Stunden alt, Reizstärke 1,0 Milliampere, Reizzeit 5 Sekunden. Nach Wegnahme der Nadel zeigte sich ein grübchenförmiger, gelblicher, eben über nadelspitzgroßer Fleck. Die weitere Beobachtung ergibt nichts Wesentliches.

Versuch: Haut 3 Stunden alt, Reizstärke 10 Milliampere, Reizzeit 3 Sekunden. *Erfolg*: Im unmittelbaren Anschluß an die Reizung erhebt sich auf dem Hautniveau eine stecknadelkopfgroße kegelförmige Efflorescenz, die sich während des Entstehens honiggelb färbt und schließlich transparent wird, so daß das ganze Gebilde einem kleinen Lupusknötchen nicht unähnlich sieht. Die Konsistenz ist derber wie die einer Quaddel. Die Efflorescenz ist druckbeständig. 3 Stunden nach dem Versuch hat man den Eindruck, daß die Efflorescenz abgeflachter ist.

8 Stunden nach dem Versuch ist nur noch ein kleiner, gelblicher Fleck zu sehen.

12 Stunden nach dem Versuch ist der Fleck verschwunden, die Reizungsstelle nicht mehr sichtbar.

Versuch: Haut 4 Stunden alt, Reizstärke 50 Milliampere, Reizzeit 3 Sekunden. Unter der Nadel noch erscheint ein dem vorigen Versuch der Art nach vollkommen gleiches, jedoch größeres Gebilde. Dieses macht im Laufe der nächsten 16 Stunden die gleichen Rückbildungen bis zum Verschwinden durch.

Versuch: Haut 6 Stunden alt. Es wurden mit 1, 5 und 10 Milliampere bei je 5 Sekunden Reizzeit Anodenreizungen ausgeführt. Die erste erzeugt nur einen winzig kleinen gelben Fleck, die zweite einen solchen eben von Stecknadelkopfgröße, die dritte ein kleines, kegelförmiges Gebilde der oben beschriebenen Art. Sämtliche Erscheinungen sind nach 18 Stunden rückgebildet.

Versuch: Haut 21 Stunden alt. Anodenreizung mit 4 Milliampere in 5 Sekunden ergibt nur geringe Verfärbung. Bei 12 Milliampere zeigt sich an der Nadelspitze ein stecknadelkopfgroßes Flüssigkeitsbläschen, welches platzt, dann Schaumbildung bei stechender Geruchsentwicklung.

Die Ergebnisse aller Versuche an überlebender Haut waren in der Hauptsache folgende: Bei Reizstärken, die den Versuchsbedingungen am Lebenden entsprachen und dort regelmäßig zu einer Quaddelbildung führten, entstand auf der überlebenden Haut nur eine punktförmige, manchmal eine leichte Einsenkung zeigende, gelbliche Verfärbung. Bei stärkeren Reizen, die am Lebenden der Schmerzhaftigkeit halber nicht prüfbar waren, erstmalig bei 10 Milliampere mit 3 Sekunden Reizzeit, bildeten sich in unmittelbarem Anschluß an die Reizung Efflorescenzen, welche kugelförmig erhaben, gelb transparent und derb waren, und sich nach 12 und mehr Stunden anscheinend vollständig zurückbildeten, soweit das äußerlich sichtbar war. Die Erzeugung solcher Gebilde war auch noch an einer 6, einmal sogar an einer 9 Stunden alten Haut möglich. Reizungen an Hautstücken, die länger als 9 Stunden vom Lebenden getrennt waren, hatten keine Bildung erhabener Efflorescenzen mehr zur Folge, sondern sie verursachten direkte Gewebszersetzung.

Die erste Frage, die sich natürlicherweise nach diesen Versuchsergebnissen aufdrängt, ist die nach der Natur der kegelförmig erhabenen, gelb transparenten, derben Efflorescenzen. Wir sahen, daß diese, wenn überhaupt, so stets im sofortigen Anschluß an die Reizung auftraten, daß sie erst durch eine vielfach stärkere Reizung als die bei den bisherigen Versuchen am Lebenden benutzte, erzeugt werden konnten, daß sie nur auf einer nicht zu lange vom Lebenden getrennten Haut sich bildeten und anscheinend wieder verschwanden, während die gleichen Reizungen bei einer älteren Haut nur Gewebszersetzungen irreparabler Art verursachten. Die Dermatologie kennt keine einzige Elementarform solcher Art. Ein näherer Vergleich damit ist deshalb auch überflüssig. — Wenn er weiter oben angestellt wurde (Lupusknötchen), so geschah es nur der Versinnbildlichung halber. — Jedoch ist es in Hinsicht auf unsere Fragestellung unerläßlich, zu untersuchen, ob und welche Ähnlichkeiten zwischen dieser Efflorescenz und einer Quaddel vorhanden sind.

Kegelförmige Efflorescenzen urticarieller Natur kommen bei dem danach benannten Lichen urticatus vor. Die Derbheit könnte auch eine urticarielle Charaktereigenschaft sein. Am meisten urticariaähnlich dürfte indes die Art der Entstehung sein; die Efflorescenz wächst im Laufe kürzester Zeit zu einem manchmal ansehnlichen, überstecknadelkopfgroßen Gebilde. Aber trotz alledem sind diese Ähnlichkeiten von höchst fragwürdiger Art. Jedenfalls sind die Unterschiede dieser Efflorescenzen echten Urticariaquaddeln gegenüber ausgeprägter als jene ähnelnden Eigenschaften und daher bedeutsamer für unsere Untersuchungen. Vor allem kann an keine Gleichstellung dieser Gebilde mit Urticariaquaddeln mehr gedacht werden, wenn man beide vom Gesichtspunkte ihrer Entstehung aus betrachtet. Die Eigentümlichkeiten der Urticariaquaddeln, die auf Anodenreizung mit bestimmter Latenzzeit gesetzmäßig zur Entwicklung kommen, sind eingangs genügend dargelegt worden. Sie sind etwas ganz anderes als die Gebilde, die hier im sofortigen Anschluß an eine weit stärkere Reizung auftreten. Das kann schon mit Bestimmtheit hier gesagt werden, *daß die überlebende Haut keine Quaddel bilden kann, welche der am Lebenden erzeugten gleichkommt.* Aber was ist denn die Efflorescenz an der überlebenden Haut, die auf Reizung entsteht und wieder vergeht? Sie kann nicht eine einfache chemische Reaktion sein, die der elektrische Strom auf toter organischer Substanz verursacht. Dagegen spricht die Art der Formveränderung der gereizten Stelle, dagegen spricht die Rückbildungsmöglichkeit der Erscheinung, dagegen spricht vor allem der Umstand, daß nachgewiesenermaßen die Reaktion des elektrischen Stromes auf toter organischer Haut anders aussieht.

Die histologische Untersuchung mehrerer solcher auf überlebender Haut erzeugter Efflorescenzen ergab folgendes: Den betroffenen Bezirk erkennt man schon bei schwächster Vergrößerung an seiner stärkeren und gleichmäßigeren Färbung, die in einer gleichmäßig verlaufenden Bogenlinie gegen die normale Umgebung abgegrenzt ist. Die Übergänge sind fließend. Das Epithel über diesem Bezirk ist glatt gespannt und verbreitert, und zwar nimmt diese Verbreiterung von den Seiten zur Mitte derart zu, daß das nächste Gebiet um die punktförmige Reizstelle, die im Bilde hier als starke Eindellung des Epithels genau zu erkennen ist, um das 3—5fache höher als das Epithel auf der übrigen Haut erscheint. Die Zellen des Epithels sind palissadenförmig langgezogen und infolgedessen ganz schmal, so daß die Kerne, die sämtlich aufgehellt sind, oft nur wie Striche erscheinen. Diese wohl aufs höchste in die Länge gezogenen Zellen sind innerhalb des Rete Malpighi durch Lücken auseinandergedrängt. Die Lücken sind an einzelnen Stellen des Präparates so breit, daß sie die Epithelzellen des Rete Malpighi von der Basalschicht abheben und größere Hohlräume zwischen Basalschicht und übrigem Epithel bilden. Die Hornschicht ist über diesen Stellen wabenförmig abgehoben. Eigenartiger als diese Zustände sind indes die Befunde am Papillarkörper und am subpapillaren Gewebe innerhalb des veränderten Gebietes. Das ganze Gewebe hier weist nämlich stärkste Quellung auf, d. h. alle Bindegewebsbündel sind stark verbreitert und bilden mehr oder weniger parallel zur Oberfläche ziehende dicke Balken, die nur noch wenige, schmale, langgezogene Saftlücken in sich einschließen. Selbst bei stärkster Vergrößerung kann man keine feinere Struktur dieser Bündel mehr erkennen, sie sind vollkommen homogenisiert; ihre Kerne sind schmal und lang zwischen die Bündel gedrückt. Blut- und Lymphgefäße sind innerhalb dieses Bezirkes z. T. erweitert, z. T. zusammengepreßt. Interessant ist die Stellung und Form der freien Gewebszellen dicht unter dem Epithel: Sie haben zumeist Komma- oder Strich- oder Dreiecksform und stehen quer zu den Gewebszügen, also in Richtung der langgezogenen Epithelzellen, so daß man den Eindruck hat, als ob sie von irgend etwas außerhalb mit Gewalt zum Epithel hingezogen würden.

Präparate, bei denen Blasenbildungen zu sehen sind, sind im großen ganzen den anderen ähnlich; nur ist auffallend, daß die Gewebsquellung in den oberen Schichten unter der blasigen Abhebung zu einer massiven Verdichtung geführt hat, die keinerlei Lücken mehr aufweist; das Gewebe ist hier sogar eingesunken. Die blasige Abhebung ist z. T. sub-, größtenteils aber intraepithelial, d. h. meistens ist die zerfetzte Basalschicht noch mit dem Papillarkörper fest verlötet, und die Abtrennung ist oberhalb derselben erfolgt, manchmal ist aber auch die Basalschicht mit abgelöst. Das abgelöste Epithel bildet größtenteils noch eine zusammenhängende Brücke, ist jedoch im einzelnen meist zerstört, d. h. es ist strukturlos, verfärbt und zusammengefallen. An manchen erhaltenen Stellen weist es die gleichen Saftlücken auf wie das nicht abgelöste Epithel.

Des weiteren kamen Hautstücke zur Untersuchung, deren Reizefflorescenzen in der warmen physiologischen Kochsalzlösung wieder verschwunden waren. Histologisch war indes nicht der Status quo ante wieder hergestellt, sondern die Bündel, die im einzelnen noch geringe Quellung zeigten, waren z. T. zerrissen, z. T. aufgelöst, so daß das ganze Bild an einer solchen Stelle durch das Fehlen jeder normalen Struktur bei der Betrachtung sofort zu erkennen war. Das Epithel über einer solchen Stelle zeigte nur mehr geringe Verbreiterung und sehr mäßige, seröse Durchtränkung.

Nach alledem ist auch histologisch eindeutig *bewiesen, daß die Anodenreizung auf überlebender Haut keine Schwellung, sondern nur eine Quellung zu erzeugen imstande ist,* und daß *diese Quellung etwas ganz anderes ist als die Schwellung der Urticariaquaddel!*

Zusammenfassung und Würdigung der Versuchsergebnisse.

In der ersten Versuchsreihe wurden auf galvanischem Wege, und zwar mittels punktförmiger Anodenreizung, echte Urticariaquaddeln auf normaler Haut erzeugt. Die Versuche zeigten, daß das auf die Reizung hin zumeist auftretende arterielle Rötungsfeld, welches auch bei der nicht experimentellen, exogen wie endogen verursachten Urticaria vor und während der Quaddelbildung anzutreffen ist, keine Koordination mit der Quaddelbildung aufweist, sowohl was die zeitlichen Beziehungen der Latenz nach der Rötung, als auch die Stärkeverhältnisse beider Erscheinungen anbetrifft. Dieses Ergebnis wurde einerseits aus der tabellarischen Zusammenstellung einer großen Reihe von Versuchen gewonnen, die unter gleichen Bedingungen der Methode auf zuverlässiger physiologischer, von keinen individuellen Schwankungen nennenswerter Art beeinflußter Grundlage angestellt worden waren, andererseits wurde dieses Ergebnis den makroskopischen und capillarmikroskopischen Einzelbeobachtungen entnommen. Die letzte Methode führte bei der gleichen Versuchsreihe zu der Feststellung einer nicht immer vorhandenen, eng umschriebenen Hyperämie anderer Art als jener obigen, der eine gewisse Bedeutung für den Flüssigkeitsaustritt zukommt; weiter ergab sich, daß die der Quaddel selbst eigentümliche, in den verschiedenen Fällen von Urticaria mehr oder weniger stark ausgeprägte Anämie bereits vor der Flüssigkeitsansammlung in dem engsten Bereiche der direkten Anodenreizung aufzutreten pflegt, daß die Anämie bei der Quaddelbildung also das Primäre und keinesfalls die Folge des Quaddeldruckes ist! Weiterhin ließ sich beobachten, daß der makroskopisch bemessene Umfang der späteren Quaddel genau dem Ausdehnungsbezirke des primären, capillarmikroskopisch erkannten Anämiefleckes entspricht.

Die Versuche der zweiten Reihe, bei denen auf iontophoretisch-adrenalinisierter Haut Quaddeln erzeugt wurden, ermöglichten eine örtliche Trennung der bisher in Frage stehenden Reizfolgeerscheinungen, arterielles Rötungsfeld, umschränkte Hyperämie, Quaddelbildung, und zwar in der Weise, daß das arterielle Rötungsfeld nur auf der einer adrenalinisierten Stelle benachbarten normalen Haut zur Entwicklung gelangen konnte, während die umschränkte Hyperämie und die Quaddel auf der mit Adrenalin anämisch gemachten Hautstelle der Reizstelle entsprechend auftraten. Die Tatsache einer solchen Trennung dieser Vorgänge beweist für das arterielle Rötungsfeld und die Quaddelbildung erstens, daß die Einflußsphären, denen diese beiden ihre Entstehungsmöglichkeiten verdanken, verschieden großen räumlichen Ausdehnungen entsprechen, daß nämlich der Reiz zur arteriellen Hyperämie sich über eine vielfach (schätzungsweise 50—80fach) größere Fläche als jener zur Quaddelbildung erstreckt. Die Trennung beweist

zweitens, daß die Fortpflanzung des zur arteriellen Hyperämie führenden Reizes durch die infolge der Adrenalinwirkung eingetretene und durch den Reiz nicht beeinflußte Gefäßkontraktion keinen Schaden erleidet, daß sie also nervöser Art sein muß. Wurde auf Grund der ersten Versuchsreihe die Kausalität beider Erscheinungen in Frage gestellt, so beweisen nach alledem die Versuche der zweiten Reihe, daß in den Beziehungen zwischen Gefäßsystem und Quaddelbildung keine zwangsläufige Kausalität in dem Sinne besteht, daß etwa diese arterielle Hyperämie notwendiger Vorläufer oder Begleiter, erste Stufe oder gar Ursache der Quaddelbildung wäre. Ein weiteres Ergebnis der durch die Versuchsanordnung der zweiten Reihe erzielten Trennung der Reizfolgeerscheinungen ist die Feststellung, daß die manchmal auftretende geringfügige Hyperämie im allernächsten Reizbezirk trotz der Adrenalinwirkung zur Entwicklung gelangt und daß sie venösen Charakter hat. Die Zerlegung der durch die Reizung verursachten Reaktionen hat demnach bis hierher zur Unterscheidung von dreierlei Vorgängen geführt, erstens einer arteriellen Hyperämie, deren Wertlosigkeit für die Quaddelbildung bereits skizziert wurde, zweitens einer umschränkten geringfügigen venösen Hyperämie, deren Wirkung noch nicht gänzlich sichergestellt ist, drittens einer Flüssigkeitsansammlung, deren Zustandekommen nach wie vor letzten Endes ungeklärt ist.

Die Versuche der Quaddelerzeugung bei venöser Stauung ergaben eine sichere Wirkung der venösen Stauung auf die Reizfolgeerscheinungen insoweit, als das Auftreten und der Verlauf der arteriellen Hyperämie unbeeinflußbar bleibt, während die Quaddelbildung um die doppelte Latenzzeit verzögert und in ihrer Stärkeentwicklung gehemmt wird. Aus der Tatsache, daß eine Unterstützung der auf den Anodenreiz hin sich bildenden geringfügigen venösen Hyperämie durch eine solche stärkere allgemeinen Grades die Quaddelbildung nicht nur nicht günstig, sondern im Gegenteil ungünstig beeinflußt, ergibt sich auch die Unmöglichkeit des Bestehens zwangsläufiger Beziehungen zwischen venöser Reizhyperämie als einziger Ursache und der Quaddelbildung als ihrer Folge bei der Anodenreizung. Andererseits ergibt die Versuchsanordnung die hervorragende Bedeutung des Gewebszustandes für die Möglichkeit der Quaddelentstehung. Das mit Kohlensäure überladene Gewebe läßt die Bildung einer dem gleichen Reiz auf normaler Haut in Zeit und Stärke entsprechenden Quaddel nicht zustande kommen. Durch diese letzten Ergebnisse wird die Frage nach der Art der Gewebsbeteiligung bei der Quaddelbildung, ob sie nur passiv oder auch aktiv sei, aufgeworfen.

Bei der vierten Versuchsreihe wurden Anodenreizungen bei arterieller und venöser Stauung vorgenommen. Die Untersuchungen ergaben, daß die noch im abgebundenen Zustande auftretenden direkten Gefäß-

reaktionen periphere Gefäßfunktionen sind, daß indes die volle arterielle Reaktion erst durch die Unterstützung von seiten des arteriellen Blutdruckes, und zwar im unmittelbaren Anschluß an die Wiederherstellung des Kreislaufes, erfolgt. Des weiteren wurde gezeigt, daß im Gegensatz zu der keine nennenswerte sekundäre Latenzzeit aufweisenden arteriellen Hyperämie die Quaddelbildung nach der arteriellen und venösen Stauung eine auffallend lange sekundäre Latenzzeit benötigt; diese Latenzverzögerung, die trotz der Wiederherstellung des Kreislaufs und trotz der dadurch ermöglichten Ergänzung der Gefäßreaktionen, so wie sie sich in der Ausbildung der arteriellen Hyperämie kundgibt, über Gebühr lange bestehen bleibt, läßt auf eine aktive Beteiligung des Gewebes bei der Quaddelbildung schließen.

Die Untersuchungen der fünften Reihe, Anodenreizungen auf blutleerer Haut, ergaben, daß eine Quaddelbildung im blutleeren Gewebe überhaupt nicht zustande kommt, daß also die aktive Tätigkeit des Gewebes in irgendwelcher Weise des Kreislaufs und der Gefäßfunktionen bedarf. Andererseits zeigten diese Untersuchungen, daß die durch die vorübergehende Blutleere hervorgerufene sekundäre Verzögerung der Quaddelentstehung wesentlich kürzer ist als die, welche durch die arterielle und venöse Stauung und die dadurch bewirkte hochgradige Kohlensäureüberladung verursacht wurde. Dieses Ergebnis ließ an die Möglichkeit denken, daß vielleicht nur der Flüssigkeitsmangel als solcher die Quaddelbildung von seiten des Gewebes hintanhalte. Versuche, mittels Infusion von physiologischer Kochsalzlösung, den durch die totale Kreislaufsperre verursachten Flüssigkeitsmangel örtlich im Bereiche der Anodenreizung auszugleichen, um damit dem Gewebe die Möglichkeit zu einer Reaktion im Sinne einer Quaddelbildung zu geben, führten zu keinem Erfolge. Damit ergibt sich bei der Anodenreizung die indirekte Abhängigkeit des Auftretens einer Gewebereaktion, deren Endwirkung eine Quaddelbildung darstellt, vom Gefäßsystem als Flüssigkeitsspender.

Das Ergebnis der letzten Versuchsreihe, die der Quaddelerzeugung auf überlebender Haut galt, lehrt, daß vom Körper getrennte, warm und feucht gehaltene Haut zwar imstande ist, noch viele Stunden nach der Abtrennung auf eine Anodenreizung hin, die allerdings viel stärker als beim Lebenden sein muß, Gewebsveränderungen zu erzeugen, welche zu einer äußerlich sichtbaren, vorübergehenden Formveränderung führen und Reaktionen des noch lebenden Gewebes sind, daß aber diese Reizfolgeerscheinungen etwas anderes darstellen als die am Lebenden mit viel schwächeren Stromstärken erzeugten Quaddeln. Die überlebende Haut kann demnach keine echte Urticariaquaddel mehr hervorbringen, sondern nur eine gewebliche Quellung. Die Quaddelbildung ist keine Reaktion organischer Substanz, sondern eine Funktion des

lebenden Gewebes in allen seinen Teilen, zu denen auch die Gefäße gehören. —

Das sind kurz zusammengefaßt die Ergebnisse meiner unter mannigfaltigen Bedingungen vorgenommenen Versuche hinsichtlich Gefäßreaktionen und Quaddelbildung, so wie sie sich als tatsächliche Befunde ohne Deutung irgendwelcher hypothetischer Art hatten erzielen lassen. Auch habe ich es bisher unterlassen, außer dem durch die Versuchsfolge sich ergebenden Zusammenhang der verschiedenen Erscheinungen diese zu einem Bilde zusammenzustellen, welches etwa den Gesamtvorgang der Quaddelentstehung und seine Beziehungen zum Gefäßsystem in neuer Gestaltungsweise hätte veranschaulichen sollen. Das kann erst geschehen, wenn die Ergebnisse meiner Versuche im einzelnen einer kritischen Würdigung und Deutung unterzogen worden sind. Dabei wird es nicht genügen, nur die neuen experimentellen Befunde mit den sehr spärlich vorhandenen älteren entsprechender Art zu vergleichen oder zu untersuchen, inwieweit meine Ergebnisse diese oder jene alte Anschauung über meine Fragestellung bestätigen oder ablehnen, sondern es wird unbedingt nötig sein, die einzelnen Erscheinungen, soweit sie neu oder umstritten sind, bis in ihre physiologischen und pathologisch-anatomischen Grundlagen hinein zu verfolgen. Erst wenn das geschehen ist, können die Versuchsergebnisse zu der Klärung der eingangs gestellten Frage herangezogen werden. Erst dann kann, experimentell begründet, eine alle Einzelheiten umfassende Anschauung über die Pathogenese der Urticaria gebracht werden.

In diesem Sinne beginne ich meine weiteren Darlegungen mit der Untersuchung über das Wesen der ersten Folgeerscheinung der Anodenreizung, nämlich über das Wesen des arteriellen Rötungsfeldes. Nach der ganzen Form und Art des Auftretens dieser diffusen Rötung zu schließen, handelt es sich dabei um die gleiche Erscheinung, welche *Ebbecke* bei den Untersuchungen über die lokale vasomotorische Reaktion nach verschiedenen mechanischen Reizen angetroffen und als „roten Hof" bezeichnet hat, und welche *L. R. Müller* beim Dermographismus das „irritative Reflexerythem" nennt. Wenn ich statt von einem „roten Hof" von einem „Rötungsfeld" spreche, so soll damit das Größenverhältnis zwischen der ausgedehnten Rötung und dem kleinen Reizbezirk besser zum Ausdruck gebracht werden, als es mit jenem Wort möglich ist. Um so trefflicher kennzeichnet *F. R. Müllers* Wort „irritatives Reflexerythem" das Wesen dieser Erscheinung! Es handelt sich zweifellos um ein Reflexerythem, d. h. um ein Erythem, welches hier durch den pathischen Reiz des Anodenstroms, der an den sensiblen Nervenendigungen angreift, auf dem Wege eines Reflexbogens zustande kommt. Das räumlich entfernte Auftreten dieser Rötung auf

normaler Haut, bei der Reizung eines Punktes inmitten einer anämischen Stelle, beweist, daß ein echter Gefäßreflex vorliegt. Andererseits bleibt als weiterer Beweis für ihre Reflexnatur die Rötung auch auf dieser Stelle aus, wenn man statt Adrenalin allein Adrenalin und Cocain in bestimmter Mischung iontophoretisch einverleibt, wenn man also den Reizungsbezirk iontophoretisch gänzlich unempfindlich macht, wie ich das an anderer Stelle ausgeführt habe. Die eindeutigsten Beweise für die reflektorische Entstehung des Erythems sind indes schon von *L. R. Müller* und danach auch von *Ebbecke* erbracht worden, und zwar bei mechanischen Reizungsversuchen an gelähmten Körperstellen. Ich selbst hatte Gelegenheit, Untersuchungen entsprechender Art, d. h. galvanische Quaddelversuche, an einem Kriegsbeschädigten (G. G., 33 Jahre alt) anstellen zu können. Es handelte sich hierbei um eine Ischiadicusverletzung durch Querschuß oberhalb des rechten Knies, die zu einer vollkommenen Peroneuslähmung mit typischem Steppergang geführt hatte. Anodenreizungen auf der anästhetischen Haut des Fußrückens ergaben mit einer etwas verzögerten Latenz ausgesprochene Quaddelbildung, jedoch kein arterielles Rötungsfeld! *Ebbecke* hat des näheren untersucht, in welcher Weise der zur Rötung führende Reflex das Erfolgsorgan, die Gefäße, zur Auslösung der Erscheinung veranlasse. Gestützt auf die Beobachtungen *Lovens*, *Langleys*, *Trotters* und *Davies*' sowie *Lewaschews*, auf die näher einzugehen hier nicht nötig sein dürfte, vertritt *Ebbecke* die Ansicht, daß das *Reflexerythem* durch eine reflektorisch hervorgerufene *Verminderung des Constrictorentonus* an den mittleren und kleinen Arterien zustande kommt. Diese Anschauung erfährt eine Bestätigung durch meine Reizversuche an abgebundenen Extremitäten. Es wurde gezeigt, daß die Rötung erst mit der Wiederherstellung des arteriellen Druckes in Erscheinung treten kann. Die reflektorisch bewirkte Tonusherabsetzung der Constrictoren bedarf eben noch der Ausnutzung eines Innendruckes, um zur Dilatation führen zu können. Die Tatsache, daß das Rötungsfeld einem reflektorischen Vorgange sein Auftreten verdankt und daß es sich nicht um einen Erfolg des peripheren, neuromuskulären Vasomotorenapparates, oder allgemeiner gesagt, daß es sich nicht um eine periphere autonome Wirkung des Anodenreizes handeln kann, ist für unsere Betrachtungen wichtig. Es liegt in der Natur einer solchen kurzdauernden arteriellen Hyperämie, daß sie nicht zu gröberen Störungen der Säftezirkulation führen kann, daß sie also keine Folgen hinterläßt. „Es tritt wohl vermehrte Lymphbildung ein, doch sind Ödeme (Quaddeln usw.) nicht mehr einfache Folgen der Blutfülle", sagt *A. Dietrich*. Meine Versuche zeigten, daß es möglich ist, das Auftreten dieser Reflexhyperämie zu verhindern, daß aber dabei die Quaddelbildung ungehindert vonstatten geht. Damit ist

der Beweis erbracht, daß die arterielle reflektorische Hyperämie keinesfalls die Ursache der Quaddelbildung sein kann. Alle Anschauungen über die Entstehung der Urticaria, welche sich auf die Beobachtung dieser arteriellen Reflexrötung, ihre Deutung und Wertschätzung stützen, sind demnach haltlos. Da nun von keinem der Autoren dieser Richtung zwischen den einzelnen Rötungsarten, welche festzustellen und gegeneinander abzugrenzen meine Versuche einwandfrei ermöglichen, unterschieden wird, ist es nicht ganz leicht, im Einzelfalle zu entscheiden, ob der Autor die arterielle Reflexrötung oder die peripher autonome venöse Hyperämie meint. Da aber die arterielle Reflexrötung klinisch vor der anderen erheblich in die Augen fällt und diese sogar in den meisten Fällen von jener so vollkommen überdeckt wird, daß ihre Trennung erst im Capillarmikroskop sichtbar oder überhaupt erst experimentell erzielt werden kann, so ist allen Schlußfolgerungen, wie beispielsweise denen von *Darier*, nach den obigen Darlegungen der Boden einer Berechtigung entzogen. („Die klinische Beobachtung zeigt, daß das Exanthem der Urticaria unzweifelhaft entsteht aus einer lokalen Überfüllung der cutanen Blutgefäße.")

Es bestehen nicht einmal Anhaltspunkte dafür, daß dieses Reflexerythem die Quaddelbildung wesentlich begünstigt. Sowohl auf der Agrenalinhaut wie an den durch Nervenlähmung anästhetisch gewordenen Körperstellen gelangt die Quaddel in ihrer Stärke ungehemmt zur Entwicklung. Danach kommt dem Rötungsfelde nur die Bedeutung einer entbehrlichen Begleitung für die Quaddelentstehung zu. —

Die beobachtete primäre zentrale Anämie mehr oder weniger starken Charakters, welche in ihrer Ausdehnung der Basis der späteren Quaddel genauestens entspricht, dürfte ihrer Entstehung wie ihrer Wirkung nach gleich schwer zu deuten sein. Es ist bekannt, daß bei manchen Individuen auf mechanische Reizung hin statt einer Rötung eine Blässe auftritt, so daß man von einem „Dermographismus albus" spricht. *Ebbecke* ist der Ansicht, daß diese Blässe nur ein Äquivalent der Rötung bedeute, und daß die Reizstärke das Ausschlaggebende sei. Schwache, eben noch wirksame Reize führten zu diesem „Nachblassen", wie er es nennt. In meinen Versuchen wurden starke pathische Reize angewandt, und die Anämie trat in der Mehrzahl der Fälle auf. Eine Übertragung der Anschauung von der Wirkung geringer mechanischer Reize auf die Erfolge meiner stärkeren elektrischen ist demnach nicht angängig. *Natus* und *Ricker* unterscheiden drei Stadien der Wirkung von Reizen, die nicht von deren Natur abhängig, sondern nur durch deren verschiedene Stärke bedingt seien: 1. Stadium der Strombahnerweiterung mit Beschleunigung des Stromes, beruhend auf Dilatatorenwirkung durch schwachen Reiz; 2. Stadium der Strombahnverengerung mit Verlangsamung, evtl. bis zum Stillstand, beruhend

auf Constrictorenwirkung durch starken Reiz; 3. Stadium der Strombahnerweiterung mit Verlangsamung bis zum Stillstand, beruhend auf Abnahme der Constrictoren-Erregbarkeit und Reizung der Dilatatoren. Die Anämie als Wirkung der Anodenreizung entspräche somit dem zweiten Wirkungsstadium von *Natus* und *Ricker*, d. h. sie wäre nach den Untersuchungen dieser Autoren physiologisch begründet. Bekannt ist des weiteren, daß Kälte auch eine solche vorübergehende Anämie erzeugen kann, und zwar ebenfalls vermittels Kontraktorenreizung (*Dietrich*). Demnach dürfte es berechtigt sein, die auf Anodenreizung eng umgrenzt auftretende Anämie als eine direkte, zur Kontraktion führende Wirkung des galvanischen Stromes, und zwar in der bei meinen Versuchen angewandten Stärke, die schließlich zur Quaddelbildung führte, anzusehen. Untersuchungen bei der oben beschriebenen Peroneuslähmung ergaben, daß es sich dabei um eine periphere Reaktion handelt. Was ist nun die Wirkung dieser umschränkten Anämie? Die Capillargefäße stellen nicht nur die Grenze zwischen Arterien- und Venensystem, sondern auch zwischen dem Körperinnern und seiner Schutzdecke dar. Eine eng umgrenzte Anämie der äußeren Haut wirkt somit als eine gewisse Sperre von innen gegen außen und umgekehrt. Stoffe, die von außen die Epidermis durchdrungen haben, können bei ungehemmtem Kreislauf durch Resorption in die Blutbahn gelangen. Ist nun der arterielle Teil von dieser nahezu gesperrt, so ist auch die Rückresorption behindert und jenen Stoffen der Eintritt in das Innere des Körpers verwehrt. Dem gleichen Schicksal verfallen Stoffe, welche vom Innern des Körpers durch die arterielle Blutbahn in die Haut gelangt sind. Schließt sich hinter ihnen die Arteriensperre, so können sie nicht ohne weiteres in den Kreislauf zurück. Die Möglichkeit solcher peripheren Regulationen ist mit der Wirkungsart von vielen Pharmacologica und menschlicher Drüsensekrete, die im Körperkreislauf eine Rolle spielen, gegeben, also nicht nur eine theoretische Annahme. Exogen wie endogen in die Haut gelangte, Urticaria erzeugende Stoffe können demnach mittels lokaler Anämie an Ort und Stelle festgelegt werden. Es genügt einstweilen, dies festzustellen, ohne die Frage der Zweckmäßigkeit dieses Vorganges hier des näheren würdigen zu müssen!

Die Quaddelbildung oberhalb dieses anämischen Fleckes scheint nun zunächst eine Unmöglichkeit zu bedeuten. In der Tat widerspricht die Annahme einer gänzlichen Gefäßsperre der Möglichkeit eines vermehrten Flüssigkeitsaustrittes. Jedoch bedarf die Frage ja noch erst der Untersuchung, ob Flüssigkeitsaustritt und Quaddelbildung ein und dasselbe Geschehen sind. In der Zusammenfassung der Versuchsergebnisse eingangs dieses Kapitels ist bereits darauf hingewiesen worden, daß Tatsachen und Gründe zur Genüge vorliegen, welche eine

solche Auffassung stark in Zweifel ziehen. Selbst wenn man indes diese Anschauung gelten läßt, so wären auch dann noch Möglichkeiten vorhanden, welche eine Quaddelbildung oberhalb eines Anämieflecks verständlich machen könnten. Erstens ist der Anämieherd sehr beschränkt im Umfang, $^1/_2$—1 mm breit, wie wir sahen, zweitens ist die Anämie von verschiedener Stärke, drittens ist sie von einer Hyperämie mit zum Teil träger Strömung umgeben. Die Gefäße der Umgebung könnten also als Flüssigkeitsspender in Betracht kommen. Es liegen sogar Beobachtungen vor, die zugunsten der Annahme eines solchen Vorganges verwertet werden könnten. So habe ich bei der Beschreibung der Quaddel auf die eigentümliche Form mit den steilen Rändern und der flachen, manchmal leicht eingesunkenen Oberfläche hingewiesen. Diese Form ist nicht nur eine Eigentümlichkeit der Anodenquaddel, sondern sie gelangt auch bei der klinischen Urticaria zur Beobachtung; demgemäß ist sie von vielen Autoren, so auch von *Unna*, *Auspitz*, beschrieben worden. Diese Form könnte, wie gesagt, dafür sprechen, daß die Flüssigkeit vom Rande her geliefert wird. Ist die Anämie, wie in vielen Fällen es zu beobachten war, nicht vollständig, so ist ein Flüssigkeitsaustritt an der Stelle selbst jedenfalls möglich. Eine weitere Möglichkeit ist noch zu überlegen. Die kleinen Gefäße sind bei ausgeprägter Anämie bis zur Unsichtbarkeit kontrahiert, d. h. sie sind so weit verengt, daß keine roten Blutkörperchen, deren in der Blutflüssigkeit mitströmende größere oder kleinere Menge die Gefäße im Capillarmikroskop erst sichtbar werden läßt, mehr hindurchtreiben können. Die Unsichtbarkeit der Gefäße beweist aber durchaus nicht, daß ihr Lumen bis zum vollständigen Verschluß verengt ist; es bestünde immerhin die Möglichkeit, daß ein feiner Serumfaden ungehindert durch die enge Passage hindurchzieht, die Endschlingen anfüllt und von hier sogar in das Gewebe gelangen kann. Es ist nötig, die physiologischen Grundlagen dieser Frage hier zu prüfen. In der Einleitung anläßlich der Schilderung der Wirkung der Adrenaliniontophorese wurde bereits auf die Meinungsverschiedenheiten hingewiesen, welche über die allgemeinen Funktionsmöglichkeiten der kleinen und kleinsten Gefäße, der Arteriolen und Capillaren, bestehen. Meine capillarmikroskopischen Erstbetrachtungen der Adrenaliniontophorese hatten eindeutig ergeben, daß trotz der zeitlich ersten Berührung des Adrenalins mit den Capillaren nicht diese zur sofortigen Kontraktion gelangen, sondern daß zuerst eine tiefe Anämie auftritt; die subpapillaren Gefäßnetze, die Arteriolen und die kleinen Arterien kontrahieren sich demnach zuerst aktiv, dann erst erfolgt das anscheinende Leerlaufen der Capillaren, welches deutlich zu beobachten ist. Sowohl diese Reihenfolge wie auch die eingangs beschriebene Art des Leerlaufens der Capillaren beweist zum mindesten, daß die Anämie der Capillaren eine sekundäre, wahr-

scheinlich auch eine passive ist, d. h. daß sie durch die Stromsperre in den zuführenden Bahnen und die Inhaltsverminderung bedingt ist. *Klemensiewicz* vertritt ebenfalls die Ansicht, daß die Capillare keine contractilen Elemente besitzt. *Marchand* nimmt den gleichen Standpunkt ein, vor allem auch auf Grund des Verhaltens der Gefäße dem Adrenalin gegenüber; allerdings lagen seinen Anschauungen die Beobachtungen bei der Injektionsmethode zugrunde; bei deren Anwendung ist immerhin der Einwand möglich, daß der Adrenalinreiz von den Arterien und Arteriolen früher oder schneller aufgenommen würde als von den Capillaren; ein solcher Einwand kann den Ergebnissen bei der Methode der iontophoretischen Adrenalineinverleibung gegenüber nicht mehr erhoben werden. *Marchands* Auffassung gipfelt darin, daß die Kontraktionsmöglichkeit der kleinen Gefäße an das Vorhandensein muskulärer Elemente an ihrer Außenseite geknüpft ist, dem wahrscheinlich auch die Grenze der Innervation entspreche. Für die Betrachtungen hier sehr wichtig scheint mir noch *Marchands* Kritik der capillarmikroskopischen Beobachtungsmöglichkeiten und ihrer Deutungen zu sein. Er sagt: „Dabei ist zu beobachten, daß bei dieser Methode der Beobachtung eine Kontraktion nur aus der Art der Bewegung des Gefäßinhaltes und nicht aus dem Verhalten der Wand erschlossen werden kann, da Einzelheiten an dieser selbst überhaupt nicht sichtbar sind.“ *Kukulka* teilt indes gerade Beobachtungen dieser Art mit: „Unter der Einwirkung des Adrenalins ließ sich eine Verkleinerung des Gesamtquerschnittes der Capillaren in Verbindung mit einer auffälligen Fältelung der Capillarwand, wie sie *Steinach* und *Kahn* beschrieben haben, beobachten; des weiteren auch das Anschwellen und Vorspringen von Zellen im Innern der Capillaren, wie dies von *Golubew* beschrieben wurde.“ Außer diesem letzten, von *Kukulka* zitierten Autor haben auch *Stricker*, ebenso *Tarchanov*, Vorgänge der Capillarzellen beschrieben. Teils spontan, teils auf elektrische Reize erfolgten nach ihren Darstellungen Kaliberveränderungen der Capillaren, welche auf der Contractilität der Endothelzellen infolge von Quellungsvorgängen beruhten und zur Wandverdickung der Capillaren führten. *Niekau* gelangt in seiner Monographie über die capillarmikroskopische Beobachtung zu dem Schluß: „Wir selbst halten die aktive Kontraktionsmöglichkeit der Capillaren beim Menschen durch die capillarmikroskopischen Beobachtungen für erwiesen.“ Andererseits lassen *Moog* und *Ambrosius* auf Grund von Adrenalinversuchen wieder die Frage unentschieden, ob es in den Capillaren nur zum Verschwinden der Erythrocyten oder zur völligen Kontraktion komme. — Diese Beispiele gegensätzlicher Anschauung mögen genügen. Sie beweisen zum mindesten eines, daß die Behauptung von der Kontraktionsfähigkeit der Capillaren noch durchaus keine allgemeine Anerkennung gefunden

hat. Diese Feststellung im Verein mit meinen eigenen Beobachtungen veranlassen mich, die Kontraktionsfähigkeit der Capillaren immer noch als eine Hypothese anzusehen, die ich als Stütze für irgendwelche Schlußfolgerungen meinen Darlegungen über die Pathogenese der Urticaria nicht zugrunde legen darf. Bei der Würdigung meiner Versuchsergebnisse kommt es vorerst auch weniger auf die Frage der Kontraktionsfähigkeit der Capillaren an sich an als auf die Möglichkeit der serösen Füllung der Capillaren bei kontrahierten Arterien. Ich hatte weiter oben diese Möglichkeit zugegeben. *Krogh*, ebenso *Magnus*, lehnen die Existenz des Plasmastromes (*Jakoby*) in unsichtbaren Capillaren auf Grund der Tinteninjektionsversuche von *Krogh* ab. Mögen nun diese im Experiment Beweiskraft haben, so dürften beispielsweise die Anheilungsvorgänge bei Transplantaten, bei denen es zuerst zu einem Serumaustausch zwischen den zerrissenen und daher verengten oder kollabierten Gefäßen kommt, das Gegenteil dartun, ebenfalls wie die Tatsache, daß eine tagelange umschränkte Anämie nicht zur Nekrose führt. Anämie ist demnach nicht gleichbedeutend mit totaler Säftesperrung. Jedenfalls muß es bei jeder auf einen Reiz hin eintretenden Kontraktion vorübergehend zu einem Stadium der Verengerung kommen, in dem gerade die corpusculären Elemente aufgehalten werden, während die Flüssigkeit noch durchströmt, genau wie es vorher zu einem Stadium kam, in welchem nicht mehr eine massive rote Säule, sondern abgesetzte rote Fäden durchzogen. Aus diesem Grunde dürfte es kaum möglich sein, im Einzelfall zu entscheiden, welches Stadium der Kontraktion gerade vorliege, oder allgemein zu behaupten, daß jede Verengerung automatisch zu einem Verschluß führen müsse. In den Beschreibungen der capillarmikroskopischen Beobachtungen meiner Versuche finden sich eine Reihe Beispiele für das Bestehenbleiben eines Übergangsstadiums der Stromverlangsamung, so in den vergleichenden Bildern der „septierten Pilzfäden“ usw. Wenn für diese Stadien also sichtbare Beweise vorhanden sind, weil sie optisch möglich sind, dürften die anderen zweifellos ebenfalls vorkommen, auch wenn sie optisch nicht auffallen können. Zum Thema zurückkommend, läßt sich nach diesen Darlegungen sagen, daß eine sichtbare Anämie durchaus nicht gleichbedeutend mit einer vollkommenen Flüssigkeitssperre sein muß, daß es Plasmaströme gibt und es demnach in den Capillaren jenseits der Arteriensperre wohl zu einer serösen Füllung kommen kann, auch wenn dieselbe wiederum infolge ihrer optischen Eigentümlichkeiten nicht sichtbar wird.

Die weitere Frage ist nun die, ob die rein seröse Füllung der Capillaren zu einem Flüssigkeitsaustritt aus denselben führen kann. Es wird keiner Auseinandersetzung mit der Filtrations-, Diffusions-, Sekretions- und Osmosetheorie bedürfen, um festzustellen, daß die Verfechter aller

dieser und aus ihnen kombinierten physiko-mechanischen, cellulärphysiologischen, biologischen und anderen Theorien die Wirkungsmöglichkeit von außen an die Capillaren gelangender Reize, durch Stoffwechselprodukte usw., anerkennen, so sehr sie auch über die Art des Zustandekommens solcher Reizwirkung verschiedener Meinung sind. Auch die beiden gegensätzlichen Gruppen bei der Frage der Kontraktionsfähigkeit der Capillaren sind in diesem Punkte einig. So schreibt *Marchand*: „Auch die Lehre und das Verschwinden der Capillaren des untätigen Muskels erklärt sich nach unserer Meinung durch Kollaps, da doch die Capillaren keine starren Röhren sind, wogegen die *Erweiterung* im tätigen Organ *durch die Wirkung der Stoffwechselprodukte des Gewebes auf die Capillarwand und ihren Inhalt zustandekommt.*" Ist nun einerseits eine seröse Füllung, sogar Erweiterung der Capillaren auf Grund der Druckverminderung und Stromverlangsamung durch die Arterienverengerung von innen her möglich, so können andererseits, den letzten Darlegungen zufolge, Kräfte von außen eine Erweiterung dieser serös gefüllten Capillaren hervorrufen. Nach alledem sind genügend Möglichkeiten vorhanden, um auch bei den bisher besprochenen Befunden, die im Anschluß an die Anodenreizung erhoben wurden, einen Flüssigkeitsaustritt aus den Gefäßen zu gewährleisten. Der Wert dieser Feststellung soll erst dargelegt werden, wenn die anderen Reizfolgeerscheinungen einer näheren Würdigung unterzogen worden sind.

Ich komme zur Besprechung eines weiteren Teilvorganges der Anodenreizwirkung, zu der venösen Hyperämie. War diese bei der ersten Versuchsreihe, der Quaddelerzeugung auf normaler Haut, nicht zum Vorschein gekommen, weil sie von der arteriellen reflektorischen Reizhyperämie verdeckt wurde, so konnte dieselbe bei der zweiten Versuchsreihe, der Anodenreizung auf adrenalinisierter Haut, nach Unterdrückung bzw. räumlicher Trennung des Reflexerythems für sich allein zur Darstellung gebracht werden und wurde auch bei den Versuchen am arteriell und venös gestauten Unterarm in Form einer Kokarde, petechienartig, angetroffen. Es ist bereits dargelegt worden, daß es sich dabei um eine periphere Gefäßreaktion handelt, das heißt um eine solche, die von der Intaktheit eines Reflexbogens unabhängig ist (das Problem des Axonreflexes kann hier unberührt bleiben!). Was die Entstehung und Bedeutung dieser venösen Hyperämie anbelangt, so dürften für sie die gleichen Gesetze maßgebend sein, welche *Ebbecke* für die venöse Nachrötung bei mechanischen Reizungen in den Darlegungen über die lokale Vasomotorenreaktion aufgestellt hat. Ein Reiz wirkt nicht in gleicher Weise auf Arterien, Capillaren und Venen. Das infolgedessen entstandene Mißverhältnis im Kontraktionszustande zwischen Arterien einerseits, Capillaren und Venen andererseits, ist

dabei nach *Ebbecke* das Ausschlaggebende, und zwar insoweit, als es bei engen Arterien und erweiterten Capillaren zu den Vorgängen der Stromverlangsamung komme. Diese bewirke dann Transsudation, deren schließliche Folge als stärkster Grad der L. V. R. das Quaddelödem sei. *Ricker* und *Regendanz* sehen in gleicher Weise in dem Mißverhältnis zwischen der Enge des zuführenden Kanals und der Weite der reich verästelten sich anschließenden Strombahn die Ursache der Verlangsamung und ihres Überganges in Stase. Der Austritt von zellfreier Blutflüssigkeit aus der Strombahn, auf dem das Gewebeödem beruhe, erfolge in dem Zustande vor Eintritt der Stase, während der „Prästase", bei welcher die Capillaren erweitert und verlangsamt durchströmt sind.

Es ist nun zu untersuchen, inwieweit die Reizfolgeerscheinungen in meinen Versuchen bei der venösen und arteriellen Stauung und auf der Adrenalinhaut nach der Art ihres Auftretens geeignet sind, die Quaddelbildung im Sinne dieser letzten Ausführungen verständlich zu machen. Bei dem Zustandekommen der venösen Hyperämie war das Auftauchen zahlreicher strotzend gefüllter erweiterter dunkelroter Endschlingen beobachtet worden, ohne daß eine Strombewegung hätte erkannt werden können. Dabei dürfte es meiner Meinung nach gleichgültig und wohl kaum zu entscheiden sein, ob es sich um eine venöse Hyperämie eigentlicher Art, d. h. um eine Hyperämie der venösen Anteile der Endgefäße, oder um eine venöse Hyperämie im Sinne einer Stauung von venösem Blut in den bei gehöriger Strömung arterielles Blut führenden Endschlingen handelt. Enge des zuführenden arteriellen, Weite des abführenden venösen Schenkels sind normalerweise im Capillarmikroskop schon nicht immer mit Sicherheit zu erkennen, geschweige denn bei experimentellen Reizerscheinungen. Vielleicht dürfte es deshalb zweckmäßig sein, um nicht durch das Wort „venös" falsche Vorstellungen zu erwecken, statt von einer „venösen Hyperämie" zu sprechen, hier den Ausdruck der die Vorgänge besser kennzeichnenden „Prästase" zu gebrauchen. Daß es sich um eine solche bei unseren Feststellungen handelt, dürfte trotz der ergebnislosen capillarmikroskopischen Beobachtung zu beweisen sein. Negativ war diese insoweit, als keine Strömung bemerkt wurde, sondern nur Ruhe im maximalen Füllungszustande. Hier muß ich nun einerseits an das erinnern, was ich eingangs über die Zuverlässigkeit und Möglichkeiten capillarmikroskopischer Beobachtungen überhaupt sagte, während andererseits gerade die mitgeteilten Befunde doch auf eine wenn auch unsichtbare Prästase schließen lassen. Die Tatsache, daß vor der Reizung das Gesichtsfeld nahezu leer ist, während einige Zeit nach der Reizung strotzend gefüllte Capillarschlingen zu sehen sind, dürfte beweisen, daß eine Blutbewegung stattgefunden hat, auch wenn sie nicht

direkt gesichtet werden konnte. Gerade der Umstand des Nichtsichtbarwerdens beweist die außerordentliche Langsamkeit des Vorganges, einer Langsamkeit in der Strömung, die eben das Charakteristikum der Prästase darstellt. Wir hätten demnach in der venösen Hyperämie, d. h. im Stadium ihrer Prästase, die bisher beste Bedingung für die Flüssigkeitsansammlung zu sehen! Damit soll nicht gesagt sein, daß die Anschauungen von *Lapinski* und *Unna* von der venösen Stauung als Ursache der Urticaria an Berechtigung gewinnen, denn das Wesentliche in der Auffassung dieser Autoren war die Hypothese vom muskulär bedingten Venenspasmus. Die *Unna*sche Lehre enthält zweifellos eine Beobachtung, die ihren realen Untergrund hat, das ist eben die venöse Hyperämie, die Deutung aber ist, wie bereits früher dargelegt wurde, unhaltbar.

Sahen wir nun vorhin, daß mit der Prästase die beste Bedingung für das Zustandekommen der Flüssigkeitsansammlung in unseren Versuchen gegeben sei, so darf doch nicht vergessen werden, daß bei den meisten Beobachtungen die venöse Hyperämie einen sehr geringfügigen Umfang besaß und sehr oft überhaupt nicht zu sehen war. Diese Tatsache ist an sich geeignet, die Bedeutung der Prästase bei der Quaddelbildung wieder erheblich einzuschränken. Die Ergebnisse der dritten Versuchsreihe, Anodenreizungen bei venöser Stauung, nehmen ihr noch mehr von ihrer Bedeutung! Diese Versuche hatten gezeigt, daß eine Verstärkung der Prästase, wie sie durch die allgemeine venöse Stauung erzielt wird, die Quaddelbildung nicht nur nicht fördert, sondern sie, sowohl was ihre Latenzzeit als auch ihre Stärke angeht, hemmt. Der Grund dieser Hemmung wurde in der geweblichen Beeinflussung, einer Funktionsherabsetzung durch die Kohlensäureüberladung infolge der venösen Stauung, erblickt. Diese wurde dadurch nachgewiesen, daß bei den Versuchen auf blutleerer Haut, bei denen die Kohlensäureüberladung einen geringeren Umfang annimmt, die sekundäre Latenzzeit der Quaddel auch entsprechend geringer befunden wurde. Die Tatsache, daß eine allgemeine venöse Stauung an sich bei längerem Bestehen schließlich ein gewebliches Ödem zur Folge hat, steht mit dieser Deutung nicht im Widerspruch, denn bei der Quaddelbildung handelt es sich um ein scharf begrenztes lokales Ödem mit höchster Flüssigkeitsspannung (elastische Eindrückbarkeit), welches einem diffusen geringgradigen Ödem ohne besondere Spannung (teigige Eindrückbarkeit) nicht ohne weiteres gleichzusetzen ist. Die Entstehungsbedingungen für eine Quaddel sind vielleicht stofflich dieselben wie für ein diffuses Ödem, aber sie sind es in physiko-mechanischer Hinsicht nicht. Diese Unterschiede werden indes später noch genauerer Darlegung bedürfen. Wenn nun einerseits die allgemeine venöse Stauung für den Gefäßvorgang der Prästase an sich günstig ist und damit

die Quaddelentwicklung fördern müßte, andererseits aber die gleiche Stauung infolge der geweblichen Beeinflussung die Quaddelentstehung hemmt, so ist damit bewiesen, daß sich hier zweierlei Vorgänge miteinander kreuzen, von denen der stärkere ausschlaggebend ist. Käme es bei der Quaddelbildung nur auf die Gefäßreaktion an, welche mit der Prästase zum Flüssigkeitsaustritt führt, so wäre der Gewebszustand gleichgültig für den Erfolg. Das Gewebe muß indes die Flüssigkeit auch aufnehmen, wenn es zu einer lokalen Ansammlung kommen soll, es sei denn, man macht wieder die schon zurückgewiesene Annahme von der Unmöglichkeit der Rückresorption infolge spastischer Abflußbehinderungen in den Venen. — Wurde weiter oben der Prästase eine grundsätzliche Bedeutung für die Flüssigkeitsansammlung zuerkannt, so ist mit den letzten Feststellungen der Beweis erbracht worden, daß demgegenüber die gewebliche Reaktion von noch ausschlaggebenderer Bedeutung sei. Damit wird zunächst die Frage aufgeworfen, ob die Prästase, d. h. ein Vorgang in den Gefäßen, wirklich die Ursache des Flüssigkeitsaustrittes sei, oder ob der irgendwie anders bedingte Flüssigkeitsaustritt die Prästase zur Folge habe; auch könnten beide Erscheinungen als zufällig gleichzeitig nebeneinander vorkommende Stadien infolge ein und desselben Reizes auf verschiedene Erfolgsorgane, Gefäße einerseits, Gewebe andererseits, aufgefaßt werden. Die Annahme, daß die Flüssigkeitsansammlung im Gewebe anderweitig bedingt und die Prästase eine Folge sei, die ihrerseits dann wieder den Flüssigkeitsaustritt begünstige, gewinnt erstens durch die ausschlaggebende Art des Einflusses des geweblichen Zustandes, wie wir sie beispielsweise bei der Verzögerung der Quaddelbildung infolge Kohlensäureüberladung sehen, an Wahrscheinlichkeit. Zweitens spricht für eine solche Auffassung die Tatsache, daß durchaus nicht immer einer Prästase ein Flüssigkeitsaustritt folgt. So kommt es beispielsweise bei der durch Adrenalinreizwirkung erfolgenden Prästase niemals zu einem Austritt von Flüssigkeit, auch wenn die Prästase künstlich verzögert wird, wie man das bei der Iontophorese bewirken kann, sondern es tritt sofort Stase ein. Eine Entscheidung der vorliegenden Frage dürfte vorderhand unmöglich sein; es genügt auch festzustellen, daß die Möglichkeit einer Wechselwirkung bzw. eines Nebeneinandergehens der beiden Erscheinungen immerhin gegeben ist. Am Schlusse dieser Darlegung erscheint es mir von Wert, darauf hinzuweisen, daß die Vorstellungen von *Ricker* und *Regendanz* über Prästase, Entzündung und Stase von *Groll* auf Grund experimenteller Studien als durchaus unbewiesene Hypothesen bezeichnet werden!

Es ist hier der Ort, auf ältere Versuche einzugehen, welche mit dem gerade zur Diskussion stehenden Teil meiner Versuche eine gewisse Ähnlichkeit aufweisen. So hat *Zunker* Urticaria factitia an Körper-

teilen, deren Zirkulation gestört war, durch mechanische Reizung ausgelöst und dabei folgendes gefunden: Bei venöser Stauung entstand eine *leichte* blaßrote Quaddelbildung. Bei intensiver Stauung blieb die Quaddel überhaupt aus, ebenso wie bei Blutleere, um nach nicht allzu langer Dauer der Stauung nach der Abnahme der Binde aufzutreten. Die mechanischen *Reizversuche Zunkers* an Individuen mit Urticaria factitia weisen demnach *völlig die gleichen Ergebnisse auf wie meine Anodenreizversuche* bei normalen Individuen. Sie bedeuten demnach eine wertvolle Stütze für meine Ergebnisse und die aus ihnen gewonnenen Schlußfolgerungen. *Auspitz* hat bei Urticariakranken venöse Stauung angelegt und den Einfluß der Stauung auf schon vorher bestehende Quaddeln beobachtet. Er bemerkte stärkere Prominenz der Ränder der Quaddeln bei Einsinken des Zentrums. *Unna*, der zur Stütze seiner Venenspasmustheorie ebenfalls Versuche an schon bestehenden Urticariaquaddeln anstellte, gelangte zu dem Ergebnis, daß die venöse Stauung ,,Abflachung und völligen Schwund der Urticariaquaddeln" zur Folge habe. *Török* wiederholte die gleichen Versuche und stellte fest, daß die Cyanose die Urticariaquaddel nicht zum Verschwinden brächte. Abgesehen davon, daß diese widersprechenden Beobachtungen sehr gut durch verschiedene Reaktionsfähigkeiten infolge Ursachen-, Alters- und Stärkeunterschiede der endogenen urticariellen Quaddeln sowie durch verschiedene Stauungsgrade bedingt sein könnten, kommt ihnen allen deswegen weniger Bedeutung für die Frage nach der Entstehung der Urticariaquaddel zu, weil es bei der Unkenntnis so vieler wichtiger Faktoren, wie bei dieser Art von Versuchen, unmöglich sein dürfte, exakte Schlüsse aus einer irgendwie gearteten Beeinflußbarkeit der *Rückbildung von Urticariaquaddeln* auf ihre *Entstehung* zu ziehen!

Die Versuche der dritten und vierten Reihe hatten die wichtige Bedeutung ergeben, welche dem Zustand des Gewebes bei der Quaddelbildung zuzubilligen ist. Es war gezeigt worden, daß eine Funktionsherabsetzung des Gewebes unter Umständen, auch wenn die Reizung die Gefäßreaktionen mit allen ihren Bedingungen zum Flüssigkeitsaustritt ausgelöst hatte, eine Flüssigkeitsansammlung in Form einer Quaddel mehr oder weniger hintanhalte. Diese Beeinflussung bezieht sich, wie ebenfalls aus den Versuchen hervorgegangen war, sowohl auf die Zeit wie auch auf die Stärke der Quaddelbildung. Damit war eindeutig bewiesen worden, daß Flüssigkeitsaustritt und Flüssigkeitsansammlung durchaus nicht das gleiche ist, sondern daß das Gewebe auch aufnahmefähig und aufnahmebereit für die Flüssigkeit sein muß. Darüber hinaus war sogar Anlaß zu der Frage gegeben worden, ob nicht die Flüssigkeitsansammlung im Gewebe ein aktiver Vorgang sei, d. h. ob nicht die Ansammlung durch Anziehung bedingt sei. Es ist nun zu untersuchen, inwieweit uns die Grundlagen für die Annahme

solcher Möglichkeiten gegeben sind. Wie bisher bei der Erörterung physiologischer Grundanschauungen und strittiger Fragen soll auch hier wieder nur, der Raumbeschränkung wegen, das Notwendigste gebracht werden.

Wer erstmals die Anschauung geäußert hat, daß die Blutverteilung sich nach dem Bedarf der Gewebe richtet, dürfte schwer festzustellen sein; so viel ist sicher, daß dieser Glaube schon älter ist als das Wort von der „Attraktionstheorie", und daß, je heftiger diese Theorien schon wegen der teleologischen Fassung abgelehnt, desto zahlreicher Einzelgesetze aufgestellt wurden, welche im Grunde nichts anderes zeigen als Vorgänge, die dieser großen Theorie entsprechen. *Gaskell* fand ein solches Gesetz für die Muskeltätigkeit, *Roy* und *Sherington* ein gleiches für das Gehirn, um nur zwei Beispiele zu nennen; *Bier* schließlich brachte den Gedanken des „Blutgefühls", sprach von „Sauerstoffhunger", „Gewebshunger" usw. Was insbesondere die Ursache der Flüssigkeitsansammlungen in den Geweben, die Ödeme, angeht, so wurden bereits in der Einleitung die Anschauungen von *Klemensiewicz*, *Ellinger*, *Eppinger* über diesen Gegenstand dargelegt, die mir für die Entwicklung der Verhältnisse hier am wichtigsten erscheinen. *Eppingers* Standpunkt sei hier mit seinen eigenen Worten nochmals charakterisiert: „... an der Theorie festzuhalten, daß unter krankhaften Bedingungen Salze und Wasser in den Geweben durch kolloidale Körper in den Geweben festgehalten werden, die vielleicht durch ein pathologisches Übertreten von Eiweißkörpern in die Gewebsspalten gelangt sind." Nun wissen wir schon seit *Heidenhain*, daß Eiweißabbauprodukte, Gewebsextrakte, artfremdes Eiweiß Urticaria erzeugen. Die Rolle, welche nach allem das Gewebe bei der Entstehung der Urticaria spielt, dürfte somit in ihrer Bedeutung klar erwiesen sein. Im Gewebe gehen die chemisch-physikalischen Umsetzungen vonstatten, im Gewebe entstehen die Kräfte, welche die Flüssigkeitsansammlung bewerkstelligen! Die Versuchsergebnisse, welche bei der Einschränkung der Gewebefunktionsmöglichkeiten, bei der Behinderung der Zellerregungsfähigkeiten, eine Verzögerung und eine Verminderung der Quaddelbildung brachten, sind somit verständlich geworden; umgekehrt betrachtet, sind sie geeignet, eine, wenn auch nur unbedeutende Bestätigung für die Richtigkeit dieser letzten Anschauungen abzugeben.

Eine weitere Frage ist die, wieweit die Aktivität der Gewebsvorgänge bei der Flüssigkeitsansammlung geht. Es war gezeigt worden, daß die Gefäßreaktionen, welche einen Flüssigkeitsaustritt ermöglichen, an sich nicht bedeutend sind, daß sogar unter Bedingungen, die eine lokale Sperre der Blutzufuhr bedeuten, eine Flüssigkeitsansammlung zustande kommt. Die eine Möglichkeit, die damit theoretisch gegeben war, daß nämlich die Herkunft und Art der Flüssigkeit für das sie

anziehende Gewebe gleichgültig sei, konnte durch entsprechende Versuche als nicht zu Recht bestehend ausgeschaltet werden. Es blieb die zweite Möglichkeit, daß der Flüssigkeitsaustritt aus den Gefäßen passiv erfolge, d. h. daß die oben dargelegten Kräfte des Gewebes gewissermaßen die benötigte Flüssigkeit aus den Capillaren sauge. Daß Stoffwechselprodukte die Capillaren dahin beeinflussen, Flüssigkeit auszuscheiden, ist allgemein anerkannt; *Ebbecke* erblickt auch hierin das Wesentliche bei den Vorgängen der Urticaria factitia. Es fragt sich aber, ob nicht die Druckverhältnisse außerhalb und innerhalb der Gefäße allein schon Ursache genug zur passiven Dehnung und Entleerung der Capillaren sind. Die Geschehnisse bei der Quaddelbildung auf der adrenalinisierten Haut sind es, welche mich veranlassen, diese Frage zu erörtern. Es war gezeigt worden, daß es hierbei zum Teil zu einer Erweiterung und maximalen Füllung der Endschlingen kommt. Die Möglichkeit, daß der Anodenreiz die durch das Adrenalin verursachte Constrictionssperre überwindet, war in Betracht gezogen worden; Sicheres hatte indes darüber nicht gesagt werden können. Andererseits sprechen für die Anschauung von der passiven, von außen erwirkten Erweiterung der Gefäße folgende Umstände: lokal verengte Arterien führen zu einer lokalen Verringerung im Füllungszustand der Venen, da erstens weniger Blut in diese hineinfließt, und da zweitens die zentral bedingte unveränderte Saugkraft einem bestimmten Flüssigkeitsquantum die Wage hält; ist dieses kleiner, als der Saugkraft entspricht, so kommt es zum schließlichen Leerlaufen der Venen, wie es bei stärkstem Mißverhältnis, der vollkommenen Arteriensperre, ja auch zustande kommt. Nun füllen sich, wie capillarmikroskopisch eindeutig zu beobachten ist, die Endschlingen strotzend, obwohl die Arterien mehr oder weniger verengt sind. Soll damit auch nicht auf die Wahrscheinlichkeit einer rückläufigen Strombewegung hingewiesen werden, so scheinen diese Vorgänge doch immerhin die Möglichkeit einer von außen bewirkten passiven Erweiterung mit schließlichem Flüssigkeitsaustritt zuzulassen. Eine weitere Stütze dürfte diese Anschauung durch folgende Darlegung erhalten. Die Flüssigkeit wird im Gewebe mit einer Spannung gehalten, die in der Form der Quaddel ihren vollen Ausdruck findet. Es gelingt niemals, mit eingespritzten reizlosen Lösungen (verdünntem Normosal usw.) auch bei stärkster Druckanwendung nur für kurze Zeit eine Quaddel von einer Form zu erzeugen, welche der idiopathischen oder der experimentell erzeugten echten Urticariaquaddel entspricht. Die Flüssigkeit diffundiert sofort in das Gewebe, seine Spalten, Lymphbahnen usw. und wird resorbiert. Die Urticariaquaddel behält stundenlang ihre scharf abgegrenzte Form, ein seitlicher Flüssigkeitsabfluß findet nicht statt. Auch damit ist die Anziehung der Flüssigkeit durch Gewebsvorgänge selbst schon sichtbar

gemacht! Der Einwand, daß die Form der Quaddel durch immer neu zuströmende oder aus den Gefäßen ausgepreßte Flüssigkeit gehalten werde, bedarf der weiteren Annahme einer Abflußsperre, deren Unmöglichkeit bereits nachgewiesen wurde, und zwar auch einer solchen im Umkreis der Quaddel; schließlich würde selbst eine solche, deren Unmöglichkeit auf der Hand liegt, einem Absickern der Flüssigkeit durch die seitlichen Gewebsspalten nicht im Wege stehen können. Es besteht eine Behinderung des Abflusses, aber nicht infolge Gefäßverschlusses, sondern auf Grund der Flüssigkeitsanziehung durch das Gewebe. Wenn diese nun so groß ist, daß sie sich grob-sinnfällig in einer umschriebenen Formenveränderung mit meßbarer Spannung zu erkennen gibt, so ist nicht einzusehen, warum sie nicht auch auf die Flüssigkeit der Gefäße ihren Einfluß geltend machen soll. Immerhin soll mit diesen Darlegungen eine Entscheidung im einen oder anderen Sinne nicht erzwungen werden; die Frage ist nicht von ausschlaggebender Bedeutung. —

Die Injektionsversuche im Anschluß an die Anodenreizungen auf gänzlich blutleerer Haut hatten ergeben, daß das flüssigkeitsarme Gewebe zu einer Reaktion, deren Höhepunkt eine Quaddel darstellt, nicht irgendeine beliebige Flüssigkeitsquelle ausnutzen könne, sondern daß es auf das Gefäßsystem als seinen physiologischen Flüssigkeitsspender angewiesen sei. Was mit diesen Versuchen wahrscheinlich gemacht wurde, konnte mit den letzten Experimenten, den Anodenreizungen auf überlebender Haut, in zweifelsfreier Weise entschieden werden: Die Gewebsreaktionen bei der Quaddelbildung sind nicht einfach chemisch-kolloidalen Charakters, sie beruhen nicht auf Quellungserscheinungen, wie der künstliche Flohstich auf der Gelatineplatte, sondern sind Äußerungen von Lebenserscheinungen äußerst komplizierter Natur. Die Ergebnisse meiner Versuche, wie sie bereits geschildert wurden, sind in dieser Richtung so einwandfrei und eindeutig, daß sie keiner weiteren Würdigung bedürfen. Sie beweisen die Haltlosigkeit der *Fischer*schen Auffassung von der Entstehung der Urticariaquaddel völlig und entziehen damit auch dem größten Teil der *Pulay*schen Vorstellungen den Boden. Daß bei der Quaddelbildung chemisch-kolloidale Umsetzungen eine Rolle spielen, wurde betont, aber nicht in dem Sinne der Deutung dieser Autoren, sondern in Anerkennung der Bedeutung, die ihnen vor allem *Eppinger* und *Ellinger* zubilligen.

Die Pathogenese der Urticaria auf der Grundlage der Versuchsergebnisse und ihrer Schlußfolgerungen.

Im Verlaufe der letzten Kapitel konnte gezeigt werden, daß die in der Einleitung dargelegten, zurzeit herrschenden Theorien über die Pathogenese der Urticaria zumeist nicht allen tatsächlichen Vorgängen

gerecht werden. Mußte auf der einen Seite den Anschauungen, die auf einer Überschätzung der Bedeutung des Gefäßsystems und seiner Reaktionen für das Zustandekommen der urticariellen Quaddel beruhen, die Vernachlässigung der geweblichen Vorgänge und daraus erfolgende Unstimmigkeiten nachgewiesen werden, so konnten auf der anderen Seite die Auffassungen, die einzig und allein in den geweblichen Vorgängen die Ursache der Quaddelbildung sehen, keine Billigung finden, weil sie die Abhängigkeit dieser Gewebsvorgänge in ihren Beziehungen zum Gefäßsystem nicht berücksichtigen und infolgedessen zu falschen Deutungen gelangen. Die geschichtlich bedingten großen Linien, die sich in diesen solchermaßen zu charakterisierenden gegensätzlichen Theorien erkennen lassen, weisen eine außerordentlich interessante Parallele auf, welche uns ihre wohlbegründete Entstehung, aber damit auch ihre zukünftige Unhaltbarkeit, also die Notwendigkeit ihres Kommens und Gehens, erkennen läßt, und die deswegen hier eine kurze Würdigung verdient.

Wenn unser heutiges Erstaunen über die auffallend späte Entdeckung *Harveys* Berechtigung hat, so muß es verständlich erscheinen, daß die schließlich erfolgte Umwälzung in den Anschauungen über den Blutkreislauf alle Vorstellungen vom physiologischen und pathologischen Geschehen bis in die letzten Einzelheiten klinischer Beobachtungen in ihren Bannkreis zog und nunmehr ihrerseits jahrhundertelang eine ungerechtfertigte Herrschaft ausübte, welche der Erforschung mancher Dinge hinderlich im Wege war. So kam es hinsichtlich unseres Themas zur Überfüllungs-, Überdruck-, Venenspasmustheorie u. dgl., schlechthin zu einer Einseitigkeit. Der gleiche Vorgang wiederholte sich in vollkommen entsprechender Weise auf der anderen Seite der Parallele mit der merkwürdig späten Entdeckung des Wesens kolloidchemischer Prozesse (*Ostwalds* Buchtitel ist hochbedeutsam: „Die Welt der vernachlässigten Dimensionen"!) und ihren folgenden Überschätzungen, so in der Auffassung des Ödems als des Effektes einer cellulären Quellung infolge Übersäuerung.

Nun dürfte gerade die Pathogenese der Urticaria geeignet sein. einen Einblick in die Vielseitigkeit lebendigen Geschehens mit all seinen Wechselbeziehungen und gegenseitigen Abhängigkeiten zu gewähren. Wie sich dieselbe auf Grund meiner Versuche, ihrer Ergebnisse und Schlußfolgerungen im Anschluß an unsere neuesten physiologischen und kolloid-chemischen Vorstellungen darstellt, sei im folgenden ausgeführt:

Auf dem Blutwege oder von außen her gelangen Stoffe in das Hautgewebe, welche, vielleicht auf Grund ihrer mehr oder minder großen Ähnlichkeit mit körpereigenen Substanzen, nicht zellzerstörend, sondern nur „toxisch" oder „anaphylaktisch" wirken, jedenfalls aber im geregelten

Stoffwechsel der Haut eines Abbaues, oder allgemeiner gesagt, der Angleichung bedürfen; diese Stoffe bewirken hier zunächst eine Zustandsänderung im Gewebe und der Gewebsflüssigkeit, vor allem eine solche der Eiweißkolloide. Die gleiche Zustandsänderung mit all ihren Folgen kommt auch auf dem Wege der Reizung von außen her zustande, mechanisch und elektrisch, und macht daher die Möglichkeit nervös-reflektorischer Entstehung von innen her sehr wahrscheinlich. Die stofflich bedingte Zustandsänderung kann latent bleiben, bis weitere Reize den Anstoß zur Entwicklung der ganzen Folgeerscheinungen geben. (Jacquets Versuche, eigene Beobachtungen siehe Einleitung.) Die Folgeerscheinungen der Zustandsänderung des Gewebes und seines Stoffwechsels machen sich in einer Ansammlung von Flüssigkeit geltend. Diese befindet sich zum kleinen Teil in den Geweben und Zellen selbst, zum größeren Teil jedoch in den Gewebsspalten und nimmt einen solchen Umfang an, daß die Haut in ihrem Gefüge gelockert wird und eine Quaddel bildet. Die Flüssigkeitsansammlung kommt infolge der chemischen, physikalischen, kolloidalen und elektrischen Umsetzungen der eingedrungenen Substanzen einerseits, der Eiweißkolloide und Salze des Gewebes andererseits oder aber durch die gleichen Umsetzungen mit den durch mechanische oder elektrische Reize an Ort und Stelle entstandenen Produkten vermittels Anziehung zustande. Direkt oder indirekt, nach mechanischen oder osmotischen Gesetzen, auf dem Wege der peripheren, neuromuskulären Vermittelung oder schließlich durch Einwirkung der Stoffwechselprodukte auf Capillarprotoplasmawand und Capillarinhalt veranlaßt, liefert das Gefäßsystem die benötigte Flüssigkeit und beteiligt sich somit aktiv an der Quaddelbildung. Gehalten wird die Flüssigkeit an Ort und Stelle durch die Umsetzungsvorgänge, -stoffe und -kräfte. (Verdünnungsbestreben konzentrierter Lösungen, Wasseranziehungsvermögen gelöster Eiweißkörper usw.) Mit Hilfe der angesammelten Flüssigkeit wird die Umsetzung, d. h. Abbau oder Verbrennung der Angleichung bis zur restlosen Wiederherstellung des alten Gewebszustandes durchgeführt, und damit erfolgt der Abfluß der überschüssigen Flüssigkeit auf dem Wege der Rückströmung oder der Resorption von seiten des Gefäßsystems und des umliegenden Gewebes resp. seiner Gewebsspalten.

Als das Wesentliche an dieser Auffassung über die Pathogenese der Urticaria möchte ich erstens die Abtrennung der für die Entstehung der Quaddel nicht benötigten Begleiterscheinungen des irritativen Reflexerythems aufgefaßt wissen, zweitens die Betonung der vielseitigen Wechselbeziehungen und der gegenseitigen Abhängigkeit aller übrigen Reizfolgeerscheinungen, die letzten Endes hervorgerufen und ausgelöst werden durch eine primäre gewebliche bzw. interstitielle Zustandsänderung, einen Stoffwechselvorgang also, die aber unbedingt auf die Mitwirkung des Gefäßsystems und dessen Reaktionen, mit

anderen Worten auf Blutflüssigkeit, Blutdruck und Flüssigkeitsausscheidungsvermögen angewiesen sind.

Die Frage nach der Entstehung der urticariellen Quaddel und ihren Beziehungen zum Gefäßsystem dürfte damit eine Beantwortung gefunden haben, und zwar eine solche, die experimentell begründet ist und sich auf physiologische wie pathologisch-anatomische Daten stützen kann.

Wurden bereits im Verlaufe der Untersuchungen die in der Einleitung besprochenen herrschenden Anschauungen von der Pathogenese der Urticaria bei den einzelnen, sich an Hand der Versuche ergebenden Gelegenheiten und später bei der Zusammenfassung der Versuchsergebnisse einer kritischen Würdigung unterzogen, so erübrigt sich hier nur noch die Feststellung, daß eigentlich keine von jenen Anschauungen sich hat behaupten können, welche in irgendeiner bestimmten Richtung, zumeist mit vorgefaßter Meinung, ausgesprochen waren, während andererseits die Anschauungen, die voraussetzungslos allgemein gültige Gesetze auf Grund von experimentellen Versuchen aufstellten, ihre Richtigkeit bei der Anwendung auf den Einzelfall dieses Themas erwiesen haben. Es sind dies vornehmlich die physiologischen, pathologisch-anatomischen und klinischen Einstellungen von *Ebbecke*, *Eppinger* und *Ellinger*.

Noch eine Auseinandersetzung ist nötig, nämlich die über die Frage nach der pathologisch-anatomischen Einordnung der Urticaria auf Grund der hier entwickelten Anschauung über ihre Pathogenese.

A. Dietrich nennt den Insektenstich das gewöhnliche Beispiel einer direkten toxischen Ödembildung und reiht diesem die endogene Urticaria an. Das „direkte toxische Ödem" gehört zur Gruppe der „chemischen Ödeme", diese sind „Störungen der Säftezirkulation". Die Urticaria ist demgemäß nach *Dietrich* letzten Endes eine Kreislaufstörung. Im einzelnen sagt *Dietrich* indes von den chemischen Ödemen: „Sie entstehen durch chemische Einwirkungen auf die Beschaffenheit der Capillarwand *oder der Gewebszellen*, sind also durch Änderung der Permeabilität bzw. der *cellulären Aufnahme* und Abscheidungsfähigkeit bedingt." (Im Original ohne Hervorhebung.) Darin liegt zwar der Hinweis auf die Bedeutung der geweblichen Vorgänge, dieser gelangt aber in dem Worte „Kreislaufstörung" eigentlich nicht mehr recht zum Ausdruck. Das Primäre bei der Urticaria ist, wie gezeigt wurde, eine gewebliche Zustandsänderung; die wichtigste Folge derselben sind Stoffwechselstörungen, welche zu einer Änderung des Säfte*gehaltes* des betroffenen Gewebes in vorübergehender Art führen. So dürfte es vielleicht angezeigt sein, die Urticaria mehr als eine vorübergehende lokale *Stoffwechselstörung* der Haut mit zugehöriger Säftestauung anzusehen.

Von grundsätzlicherer Bedeutung als diese Frage scheint mir die Stellungnahme zu sein, die gegenüber den Versuchen, die Urticaria zu

den entzündlichen Erkrankungen zu rechnen, auf Grund der hier dargelegten Anschauung über ihre Pathogenese nötig ist. In der Einleitung wurde bereits die Theorie von der „hämatogenen Entzündung“ und ihrer Anwendung auf die Pathogenese der Urticaria ausführlich dargelegt. „Die Urticaria ... ist die Folge einer flüchtigen *Entzündung der Hautgefäße*. Die in der Quaddel enthaltene Flüssigkeit ist kein Transsudat, sondern ein *Exsudat*“, schreibt *Török* in Gemeinschaft mit *Lehner* und *Kenedy* in seiner letzten Arbeit über die Urticaria, nachdem er vorher mit *Vas* zusammen auf Grund des hohen Eiweißgehaltes der Urticariaflüssigkeit diese als Exsudat gekennzeichnet hatte. (Original nicht *gesperrt*.) Nach seinen früheren Darlegungen seien es die Resultate der *Cohnheim*schen Untersuchungen, welche das Kriterium dafür abgeben müßten, ob die Urticaria eine Entzündung sei oder nicht. Es dürfte demgegenüber von Interesse sein zu hören, was die Fachpathologen zu einer solchen Einstellung sagen! *Marchand* schreibt zur Jahrhundertfeier der Deutschen Gesellschaft der Naturforscher und Ärzte, welche ein halbes Jahrhundert zuvor die Diskussion zwischen *Stricker* und *Cohnheim* erlebt hatte: „... die alte Lehre von der Entzündung ... hat ... eine so vollständige Umwandlung durchgemacht, daß man darüber erstaunt sein kann, daß von manchen Seiten die ursprüngliche Lehre *Cohnheims* als die noch jetzt allgemein gültige hingestellt wird ...“ ... „Die weit auseinandergehenden Ansichten über die Definition des Begriffes (Entzündung) auf Grund der objektiven Beobachtung können nur durch Übereinkunft geklärt werden“, ... „sie sind in ihrer Gesamtheit ein Bild einer fast chaotischen Verwirrung.“ Bezieht sich diese Feststellung vornehmlich auf die Deutung und Wertung der Einzelvorgänge, so sind doch andererseits gewisse gemeinsame Grundzüge in der Auffassung über das Wesen der Entzündung auf seiten der pathologischen Anatomen unverkennbar vorhanden. Zu diesen grundlegenden Faktoren gehört nach *Lubarsch* erstens die Gewebszerstörung, zweitens der Austritt von zelligen und flüssigen Blutbestandteilen, drittens die Gewebswucherung. „Nur bei Vereinigung dieser drei verschiedenartigen Vorgänge alterativer, exsudativer und proliferativer Natur darf man von Entzündung reden, oder die Reaktionen als entzündliche bezeichnen. Eingeleitet wird der Prozeß wohl stets durch Gewebszerstörungen, an die dann die Zellwucherungen und der Austritt flüssiger und zelliger Bestandteile sich anschließen.“ Es würde zu weit führen, die Auffassungen aller namhaften pathologischen Anatomen hier niederzulegen, welche die gleichen drei Bedingungen mit geringen Abweichungen als die Kriterien der Entzündung enthalten. Andererseits dürfte es überflüssig sein, im einzelnen den Nachweis zu führen, daß die Urticaria pathogenetisch in diesem Sinne keine Entzündung ist, wenn wir uns nur an die Fest-

stellung erinnern, daß die Urticaria „eine vorübergehende lokale Stoffwechselstörung der Haut mit zugehöriger Säftestauung“ sei.

Ist somit die hier dargelegte Anschauung von der Pathogenese der Urticaria unvereinbar mit der *Török*schen allgemeinen Feststellung, daß die Urticaria eine hämatogene Entzündung sei, so bedarf die Frage noch der Prüfung, inwieweit *Töröks* Ansicht über die entzündliche Natur der Urticariaflüssigkeit Berechtigung hat. *Török* gründet seine Auffassung erstens auf die Anwesenheit von Blutzellen, zweitens auf den hohen Eiweißgehalt der urticariellen Flüssigkeit. Nun findet der „Austritt von Flüssigkeit, Leukocyten, Lymphocyten aus dem Blut in die Gewebe, freilich in geringem Maßstabe, auch unter normalen Verhältnissen, besonders an den Schleimhäuten der Verdauungsorgane statt.“ (*Lubarsch.*) Die geschilderten Stoffwechselvorgänge als solche könnten also die manchmal anzutreffende Leukocytenemigration bei der Urticaria erklären. Auch ist der Wassergehalt der Gewebe für die Emigration der Leukocyten von wesentlicher Bedeutung, wie *Thoma* nachgewiesen hat. (Siehe auch *Dietrich.*) Was nun den hohen Eiweißgehalt der urticariellen Flüssigkeit angeht, so bedarf diese Feststellung von *Török* und *Vas*, welche auch *Kreibich* bestätigt, einer eingehenderen Würdigung. Seröse Transsudate weisen 0,05—1,5% Eiweiß auf, peritoneale Exsudate 3,8—7,1%. *Török* und *Vas* fanden für die Urticariaflüssigkeit 2,64—3,075% Eiweiß, das sind Werte, welche sich zwischen denen des sicheren Transsudates und des einwandfreien Exsudates halten. Es darf aber nicht vergessen werden, daß die gewöhnliche Lymphe auch einen Eiweißgehalt von 2,4% besitzt. Diese Gleichheit der Lymphe an Eiweißgehalt mit der urticariellen Flüssigkeit im Verein mit anderen Gesichtspunkten, so vor allem mit der Tatsache, daß nach *Heidenhain* die urticariagenen Stoffe auch Lympagoga sind, veranlaßt *Ebbecke*, die Urticaria überhaupt als „lokale, funktionelle Lymphorrhöe“ anzusehen. Eine weitere Erklärungsmöglichkeit für die Eiweißvermehrung der urticariellen Flüssigkeit dürfte nach meinen Darlegungen darin zu suchen sein, daß es sich bei der lokalen Stoffwechselstörung um eine Umsetzung von Eiweißkolloiden handelt, daß also der höhere Eiweißgehalt der Gewebsflüssigkeit durch die Vorgänge chemischer Natur im Gewebe bzw. in den Gewebsspalten bedingt sein könnte. Schließlich ist darauf hinzuweisen, daß die Flüssigkeit aus den Urticariaquaddeln nur auf eine Weise gewonnen werden kann, welche zu mehr oder weniger starken Verletzungen des Gewebes führt, daß dadurch schon Änderungen in der Zusammensetzung des Extraktes vielleicht möglich sind. Nach alledem dürfte *Töröks* Beweis von der Exsudatnatur der urticariellen Flüssigkeit in vielen Punkten zum mindesten anfechtbar sein, und damit würde seine Entzündungstheorie, selbst mit der von ihm gegebenen Definition,

einer Hauptstütze beraubt. Was nun die Gefäßwandalterationen bei der Urticaria angeht, die einen weiteren Beweis für die entzündliche Natur der Urticaria abgeben sollen, so war diesen gegenüber von vornherein theoretisch der Einwand möglich, daß sie sekundärer Natur sein können. Dieser Einwand hat durch meine Untersuchungen seine Berechtigung erhalten!

Ich selbst habe in meinen ganzen Ausführungen stets nur von „Flüssigkeitsansammlung" oder „Säften" gesprochen. Das geschah deshalb, weil ich in den Ausdrücken wie Transsudat, Exsudat, Lymphorrhöe usw. bereits die vorzeitige Beurteilung eines Vorganges sehe, der erst analysiert werden soll. „Für die wissenschaftliche Forschung kommt allein die Beobachtung und Beschreibung und die kausale Analyse der Vorgänge in Betracht", sagt *Marchand*. Nach allem Dargelegten bin ich der Meinung, daß für die urticarielle Flüssigkeit keiner dieser Ausdrücke richtig ist, sondern daß es sich um ein Gemenge von Flüssigkeiten verschiedener Herkunft handelt, welches sich aus der vermehrten Gewebsflüssigkeit der Lymphe und der aus den Gefäßen eigens ausgeschiedenen Flüssigkeit zusammensetzt.

Im übrigen halten wir es von einem anderen Gesichtspunkte aus für unzweckmäßig, den Entzündungsbegriff auf Störungen, wie sie die Urticaria darstellt, ausdehnen zu wollen. Es ist dies der Standpunkt, den neben anderen Forschern *Thoma* wohl am weitgehendsten vertritt, und der schließlich zu einer Ablehnung des Entzündungsbegriffes überhaupt führt. Sei die Lehre von der Entzündung in den letzten Zeiten einerseits in erheblichem Maße ausgestaltet, so sei sie andererseits in ihren Wurzeln erschüttert. „Für den weiteren Gang der Forschung und für eine wissenschaftliche Zusammenfassung der bisher gewonnenen Ergebnisse aber ist der Entzündungsbegriff störend" ... Sein Aufgeben führe auf den Weg der rein induktiven Forschung, zur rein kausalen Auffassung und Darstellung der Krankheitsvorgänge. Wenn nun auch, wie *Ranke* mit Recht sagt, ein Jahrtausende alter Begriff sich nicht aus der Welt wird schaffen lassen und mit dieser Tatsache allein schon seine Notwendigkeit und Berechtigung trotz aller Meinungen und Zeitströmungen beweist, so sollte man ihn aber doch keineswegs dazu verwenden, Krankheitsgeschehnisse pathogenetisch damit deuten oder charakterisieren zu wollen, welche in ihren Einzelheiten noch unerforscht oder umstritten sind.

Wirkung und Wert der Flüssigkeitsansammlung bei der urticariellen Stoffwechselstörung der Haut.

Es wurde gezeigt, daß die lokale Stoffwechselstörung auf Grund der geweblichen Zustandsänderung bei der Urticaria zu einer Säftestauung führt, an der sich sowohl das Zirkulationssystem direkt wie

indirekt mit Lymphe und Gewebsflüssigkeit beteiligt. Diese Säftestauung pflegt sich nach kürzerem oder längerem Bestande wieder zurückzubilden; alle klinischen Erscheinungen der Urticaria verschwinden, ohne daß morphologisch irgendwelche Veränderungen mehr anzutreffen wären. Funktionell bleibt indessen insoweit eine Nachwirkung bestehen, als sich die Stelle der Quaddel nun eine Zeitlang refraktär gegenüber neuen Reizen verhält. Die Folgen der Säftestauung machen sich also in Vorgängen geltend, welche letzten Endes zur Wiederherstellung des alten unbeschädigten Gewebszustandes mit gehörigem Stoffwechsel führen. *Die Bedeutung der Säftestauung für die Erkrankung wie für den Organismus ist demnach in ihrer Zweckmäßigkeit zu sehen.* „Zweckmäßigkeit" als Ausdruck in diesem Sinne verwandt, ist, wie auch *Hueck* und ebenfalls *Ziehen* darlegen, keine metaphysische Spekulation; die Betrachtungsweise hat mit der Frage der „Zweckursache" nichts zu tun, sondern es handelt sich dabei um eine Verknüpfung von Tätigkeiten, Kräften und Folgen usw. unter dem Gesichtswinkel ihrer Bedeutung für den Organismus, eben um die Frage ihrer „Zweckmäßigkeit". Insoweit sind es keine teleologischen, sondern kausale Betrachtungen, welche hier noch über die Pathogenese der Urticaria angestellt werden sollen, um den Darlegungen in dieser Richtung eine Vertiefung zu geben.

Verfolgen wir in solchem Sinne die Pathogenese der urticariellen Quaddel von Anbeginn an! Die Stoffe, welche vom Blutwege her in die Haut gelangen und dort Urticaria erzeugen, sind solche, die unter normalen Verhältnissen nicht im Kreislauf anzutreffen sind, sondern die pathologischerweise, zum Beispiel durch Resorption vom Darm aus, da hinein gelangt sind und noch des Abbaues bedürfen, bevor sie im Körperstoffwechsel mit Nutzen verbraucht oder wieder ausgeschieden werden können. Die erste Frage ist nun die, ob diese Stoffe rein passiv in das Hautgewebe gelangen, oder ob aktive Vorgänge, bedingt durch Reaktionskräfte auf Grund chemisch-physikalischer oder elektroenergetischer Eigentümlichkeiten dieser Stoffe, dabei eine Rolle spielen. Bei der Annahme aktiver Vorgänge wäre wieder zwischen zwei Möglichkeiten zu entscheiden. Erstens könnte es sein, daß die Stoffe in den Endgefäßen der Haut eine Alteration hervorrufen, durch welche die Sekretion, Exsudation oder sonst eine Art der Ausscheidung dieser Stoffe veranlaßt wird. Die zweite Möglichkeit wäre die, daß diese Stoffe auf Grund ihrer oben angedeuteten Eigenschaften dem Bestreben folgten, sich mit diesem oder jenem Gewebsbestandteil außerhalb der Gefäße in der Haut zu vereinigen, daß sie also einer Affinität folgten. Die Anschauung von der passiven, mehr oder minder zufällig lokalisierten Ablagerung der schädlichen Stoffe im Hautgewebe hat den Nachteil, daß sie keine Erklärung dafür bringen kann, daß die Urticaria

sich nicht in anderen Organen etabliert. Allerdings ist dieser Einwand nicht allzu schwerwiegend, weil nicht mit Sicherheit behauptet werden kann, daß es tatsächlich keine Urticaria der Leber oder der Nieren beispielsweise gibt, wenn auch andererseits wieder zu bedenken ist, daß eine solche doch wohl auch zu klinischen Erscheinungen führen müßte.

Die größte Wahrscheinlichkeit hat wohl die Annahme für sich, daß die urticariaerzeugenden Stoffe mit der allgemeinen Blut- und Säftezirkulation überall hingelangen, in alle Organe ausgeschwemmt, vielleicht auch wieder mit dem venösen Strom aufgenommen und daß sie nur elektiv von der Haut allein, wenn sie dorthin gelangt sind, verankert werden. Die Anschauung, daß die Urticaria primär eine Gefäßerkrankung sei, ist durch meine Versuchsergebnisse widerlegt worden. So bleibt denn diese letzte Erklärungsmöglichkeit, welche die urticariaerzeugenden Stoffe auf Grund ihrer Affinität im Hautgewebe sich ansammeln läßt. Affinitäten solcher Art spielen im Stoffwechsel des Organismus eine Hauptrolle, sie wären also kein Novum bei der Urticaria. Es sei nur an die Affinität des Unterhautzellgewebes für Kochsalz erinnert (*Spiro*, *Eppinger*), an die Affinität des Nervengewebes für Metalle (*Straub*), an die Affinität kranker Gelenke für Salicylsäure, die Affinität des tuberkulösen Gewebes für Jod (*H. Meyer* und *Overton*) und schließlich noch an die gleiche Affinität der Carcinomzelle für diesen Stoff (*Oswald*). *Spiro* erklärt diese Affinitäten mit der Spezifität eines jeden Gewebes oder der Zellen in der Art ihres Ionengleichgewichtes. Dieses bedinge eine Ionenauswahl bei der Zufuhr aller Ionen. *Spiro* betont hierbei die Wichtigkeit der Kolloidelektrolyte. Nach alledem möchte ich für die Auffassung eintreten, daß die Bindung der urticariaerzeugenden Stoffe in der Haut aktiv, d. h. auf Grund der besprochenen Affinitäten zustande kommt. So bilden sich Verbindungen oder Gemische chemisch-physikalischer oder kolloidaler Natur, zumeist wohl solche von Eiweißkolloiden, die ihrerseits wieder eine Wasseranziehung verursachen, mit Hilfe deren sie ihre Umsetzungen, Spaltungen, Angleichungen oder Abbau bewerkstelligen können. *Es handelt sich somit bei der Urticariaquaddel um eine lokale Arbeitsstätte der Haut, welche erst unter besonderen Umständen gebildet wird, und deren Aufgabe und Erfolg die Zerstörung schädlicher, in den Kreislauf gelangter Stoffe darstellt.* Sind diese Stoffe so weit abgebaut, daß sie wie andere Stoffwechselprodukte dem Organismus ungefährlich sind, so werden sie von der Arbeitsstätte mit dem Abfluß der gestauten Säfte wieder fortgeschafft. Würden sie nicht entfernt, so wäre die Folge eine Gewebsschädigung, die sich, wie wir bei den Versuchen an überlebender Haut sahen, in Quellung geltend macht. (Urticaire gangréneuse.) Die Schwellung rettet also das Gewebe vor der Quellung!

Für die Entwicklung dieser Vorgänge wurde das Beispiel der endogenen Urticaria gewählt. Die gleiche Anschauung läßt sich auch auf die ektogene chemische Urticaria übertragen. Von der galvanisch erzeugten Urticaria wurde bereits gesagt, daß diese auf dem Wege einer Zustandsänderung des Gewebes zu einer Ansammlung abnormer Stoffwechselprodukte führt und damit die gleichen Verhältnisse wie die chemisch endo- oder ektogene Urticaria schafft. Wie steht es nun mit der Art von Urticaria, welche gewisse Individuen regelmäßig auf den Genuß gewisser Speisen hin (die idiosynkratische Form der Urticaria nach Erdbeeren, Krebsen usw.) oder auf äußere mechanische Reizung hin (Urticaria factitia) bekommen? Bei beiden Gruppen handelt es sich um individuell bedingte abnorme Zustände der Haut, welche einerseits auf einer überempfindlichen Zell- und Gewebserregbarkeit gegenüber gewissen endogen zugeführten Stoffen, andererseits gegenüber äußeren mechanischen Reizen und den dadurch bedingten Zustandsänderungen bzw. Stoffwechselumsätzen bedingt sind. Beiden Formen der Urticaria ist eine stärkere Reizbarkeit des Gewebes, im gewissen Sinne eine größere Labilität des Gewebezustandes eigentümlich. Die idiosynkratische Urticaria ist demnach eine endogene Urticaria factitia und die exogene Urticaria factitia eine Idiosynkrasie gegen mechanische Insulte. In diesem Zusammenhang sei nochmals auf die Bedeutung der *Bruck*schen Sensibilisierungsversuche hingewiesen (siehe auch *Bloch*).

Auch das posturticarielle refraktäre Stadium wird auf Grund dieser Anschauungen verständlich. Nach Abklingen des Stadiums höchster Zellerregung und Stoffwechselumsetzung folgt ein Zustand der verminderten Zellerregungsfähigkeit. Dauer und Ablauf dieser Erscheinung ist es gerade, was nach *Ebbecke* die Natur dieser Vorgänge als gewebliche Funktionen und nicht als primäre Gefäßreaktionen erkennen läßt.

Bei der Urticaria bullosa erleidet der normale Ablauf der Urticaria insoweit eine Änderung, als die schädlichen Stoffe nicht völlig abgebaut und dem Körperkreislauf zugeführt werden können, sondern eliminiert werden müssen, nach außen mit vorübergehender Verletzung des Epithels abgesondert werden. —

Die Zweckmäßigkeit der Geschehnisse bei der Urticaria lehrt uns somit eine wertvolle Funktionsmöglichkeit der Haut erkennen, eine Fähigkeit, die darin beruht, den Organismus von gewissen pathologischen Schädlichkeiten zu befreien, ihn zu entgiften. Die in dieser Arbeit niedergelegte Auffassung von der Pathogenese der Urticaria findet ihren Anschluß an die neueren Vorstellungen von den Aufgaben der Haut unter pathologischen Bedingungen, zu deren Kennzeichnung als vornehmliches Beispiel nur der *Hoffmann*sche Begriff der „Esophylaxe“ genannt zu werden braucht.

Literatur.

[1]) *Asher*, Physiologischer Stoffaustausch. Bd. I, Jena 1909. — [2]) *Auspitz*, Systematik der Hautkrankheiten. 1881 und bei *Török*. — [3]) *Baum*, Berl. klin. Wochenschr. 1905, Nr. 1. — [4]) *Bayliss*, bei *Török*. — [5]) *Besnier* und *Doyon*, Path. et traitem. d. malad. d. l. peau p. *Kaposi*. Paris 1891. — [6]) *Bernstein*, Elektrobiologie. Braunschweig 1912. — [7]) *Berthold*, bei *Rhumbler*. — [8]) *Biedl* und *Kraus*, Wien. klin. Wochenschr. 1909, Nr. 11. — [9]) *Bier*, 1. Virchows Arch. f. pathol. Anat. u. Physiol. **147**. 1897. 2. Hyperämie als Heilmittel. 1905. — [10]) *Bloch*, bei *Ebbecke*. — [11]) *Bruck*, Arch. f. Dermatol. u. Syphilis **96**, 241. — [12]) *Caspary* bei *Török*. — [13]) *Cohnheim*, Entzündungen, S. 468. Ges. Abhandlg. Berlin 1885. — [14]) *Cohnstein*, Ergebnisse der Pathologie III. Lubarsch-Ostertag. — [15]) *Darier*, Grundriß der Dermatologie. Springer 1913. — [16]) *Dietrich*, In Aschoffs Lehrbuch der pathologischen Anatomie 1922. — [17]) *Dourdouffi*, bei *Török*. — [18]) *Dubois-Reymond*, bei *Wirz*. — [19]) *Ebbecke*, Pflügers Arch. f. d. ges. Physiol. **169**, 1 u. **190**, 230. — [20]) *Ellinger*, Dtsch. med. Wochenschr. 1890, Nr. 49, S. 1399. — [21]) *Eppinger*, Das Ödem, Springer. Berlin 1917. — [22]) *Eulenburg*, Berl. klin. Wochenschr. 1867. — [23]) *Fischer, M. H.*, Das Ödem. Steinkopf, Dresden 1910. — [24]) *Fribös*, Histopathologie der Hautkrankheiten. Vogel. Leipzig 1917. — [25]) *Gaskell*, bei *Ebbecke*. — [26]) *Gilchrist*, bei *Török*. — [27]) *Gildemeister*, Pflügers Arch. f. d. ges. Physiol. **162**, 489 und **176**, 84.— [28]) *Gildemeister* und *Scheffler*, Klin. Wochenschr. 1922, Nr. 28. — [29]) *Golubew*, bei *Kukulka*. — [30]) *Groll*, Beitr. z. pathol. Anat. u. z. allg. Pathol. **70**, 1. — [31]) *Heidenhain*, Pflügers Arch. f. d. ges. Physiol. **49**. 1891. — [32]) *Höber*, Physiologische Chemie der Zellen und Gewebe. — [33]) *Hoffmann*, Dermatol. Zeitschr. **28**, 257. — [34]) *Hueck*, Münch. med. Wochenschr. 1922, S. 1325. — [35]) *Jacquet*, In Mraceks Handbuch. — [36]) *Jadassohn*, Dtsch. Klin. 1902, S. 128. — [37]) *Jadassohn* und *Rothe*, Berl. klin. Wochenschr. 1914, S. 519. — [38]) *Jakoby*, bei *Magnus*. — [39]) *Jankowsky*, Dtsch. Klin. 1902, S. 128. — [40]) *Jodlbauer* und *Yamada*, bei *Wirz*. — [41]) *Kalindro*, bei *Török*. — [42]) *Kaposi*, Hautkrankheiten. Wien 1890. — [43]) *Klemensiewicz*, Handbuch Krehl-Marchand und Handbuch Abderhalden. — [44]) *Köbner*, Vierteljahreszeitschr. f. Dermatol. **7**, 1. 1869. — [45]) *Kreibich*, Die angioneurotische Entzündung. Max Perles, Wien, und Dtsch. med. Wochenschr. 1907, S. 1949. — [46]) *Kreibich* und *Polland*, Arch. f. Dermatol. u. Syphilis **75**. — [47]) *Krogh*, bei *Magnus*. — [48]) *Kukulka*, Zeitschr. f. experim. Pathol. u. Therap. **21**, 332. 1920. — [49]) *Landois* und *Eulenburg*, Wien. med. Wochenschr. 1867 und 1868. — [50]) *Langley*, bei *Ebbecke*. — [51]) *Lapinski*, bei *Ebbecke*. — [52]) *Leduc*, bei *Wirz*. — [53]) *Levin*, Berl. klin. Wochenschr. 1867 und Charité-Ann. **3**. 1878 und Berl. Dermatol. Ges., Bericht im Arch. f. Dermatol. u. Syphilis 1891. — [54]) *Loeb*, Biochem. Zeitschr. **3**, 307. 1907. — [55]) *Loven*, bei *Ebbecke*. — [56]) *Lubarsch*, In Aschoffs Lehrbuch der pathologischen Anatomie. — [57]) *Mayr, J. K.*, Dermatol. Zeitschr. **35**, Heft 6 und **36**, Heft 4. — [58]) *Magnus*, Arch. f. klin. Chirurg. **120**, Heft 1 und Münch. med. Wochenschr. 1921, S. 908. — [59]) *Marchand*, Münch. med. Wochenschr. 1923, S. 385, und Med. Klin. 1922, S. 258 u. 1207. — [60]) *Memonides*, bei *Török*. — [61]) *Mesnet*, bei *Török*. — [62]) *Meyer* und *Freund*, Dtsch. med. Wochenschrift 1922, S. 1243. — [63]) *Meyer, H.*, und *Overton*, bei *Oswald*. — [64]) *Moog* und *Ambrosius*, Klin. Wochenschr. **7**, 944. — [65]) *Müller, L. R.*, Dtsch. Zeitschr. f. Nervenheilk. 1913, S. 413. — [66]) *Müller, O.*, bei *Niekau*. — [67]) *Munk*, bei *Ebbecke*. — [68]) *Natus* und *Ricker*, bei *Groll*. — [69]) *Neisser*, Dtsch. Klin. 1901 und Arch. f. Dermatol. u. Syphilis **10**, 106. 1909. — [70]) *Niekau*, Ergebn. d. inn. Med. u. Kinderheilk. **22**, 479. — [71]) *Ostrumoff*, bei *Neisser* und *Török*. — [72]) *Ostwald*, Die Welt der vernachlässigten Dimensionen. Steinkopf, Dresden und Leipzig 1921. — [73]) *Oswald*, Zeitschr. f. experim. Pathol. u. Therap. **8**, 36. 1910 und Kongreß der Dtsch. Naturforsch. u. Ärzte 1922. — [74]) *Pawlow*, bei *Török*. — [75]) *Pfeffer*, bei

Fischer. — [76]) *Philippson,* In Mraceks Handbuch und Arch. f. Dermatol. u. Syphilis **1.** 1900 und bei *Török.* — [77]) *Pulay,* Zeitschr. f. d. ges. exp. Med. **26,** 257. — [78]) *Ranke,* Münch. med. Wochenschr. 1923, Nr. 23. — [79]) *Rhumbler,* Zellenmechanik und Zellenleben. Barth, Leipzig 1904. — [80]) *Ricker* und *Regendanz,* Virchows Arch. f. pathol. Anat. u. Physiol. **231,** 1. — [81]) *Rogowicz,* bei *Török.* — [82]) *Roy* und *Sherington,* bei *Ebbecke.* — [83]) *Saphier,* Arch. f. Dermatol. u. Syphilis **136,** 149. — [84]) *Siedentopf,* bei *Saphier.* — [85]) *Spieß,* Arch. f. exp. Pathol. u. Pharmakol. 1910. — [86]) *Spiro,* Kongreß d. Dtsch. Naturforsch. u. Ärzte. Leipzig 1922. — [87]) *Starling,* bei *Török.* — [88]) *Steinach* und *Kahn,* bei *Kukulka.* — [89]) *Stricker,* bei *Kukulka.* — [90]) *Tarchanow,* bei *Magnus.* — [91]) *Thoma,* Virchows Arch. f. pathol. Anat. u. Physiol. **62.** 1875. — [92]) *Török,* Arch. f. Dermatol. u. Syphilis **53,** 243. Dermatol. Zeitschr. **17,** 619. — [93]) *Török* und *Lehner,* Arch. f. Dermatol. u. Syphilis **132,** 401. — [94]) *Török, Lehner* und *Kenedy,* Arch. f. Dermatol. u. Syphilis **139,** 141. — [95]) *Trotter* und *Davies,* bei *Ebbecke.* — [96]) *Unna,* Monatshefte f. prakt. Dermatol. **10** und **11.** 1890. — [97]) *Vidal,* bei *Török.* — [98]) *Virchow,* Handbuch der speziellen Pathologie **1.** 1884 und Cellularpathologie. 4. Aufl. — [99]) *Winternitz,* Arch. f. Dermatol. u. Syphilis **96,** 254. — [100]) *Wirz,* Dermatol. Wochenschr. **74.** 321 und **75,** 793. — [101]) *Wolff,* In Mraceks Handbuch. — [102]) *Ziehen,* Dtsch. med. Wochenschrift 1922, S. 1325. — [103]) *Zunker,* In Mraceks Handbuch.

(Aus der deutschen Universitäts-Hautklinik Prag [Prof. *C. Kreibich*].)

Zur Frühdiagnose und Wesen des Pemphigus.

Von

Dr. Anatol Kartamischew.

Mit 6 Textabbildungen.

(Eingegangen am 5. August 1923.)

Die Diagnose der Affektionen in den Mundhöhlen bereiten manchmal außerordentliche Schwierigkeiten, zumal wenn sie Abhebungen der Schleimhaut und mit Pseudomembranen belegte Defekte darstellen. Oft wird man, um die Diagnose einer Affektion im Munde zu erhärten, sich nach auxiliären Symptomen umsehen müssen. Der Pemphigus (P.), der sich in einer Anzahl der Fälle nur auf die Mundschleimhaut beschränkt oder aber im Munde zuerst und dann erst am übrigen Körper auftritt, bietet selbstverständlich ebenfalls große Schwierigkeiten in der diagnostischen Erfassung, zumal diese Diagnose in ihrer ganzen Tragweite wohl den meisten Diagnostikern eine große Zurückhaltung auferlegt. Herpes iris, Stomatitis aphthosa, Diphtheria mucosae oris, Stomatitis mercurialis usw. können vollkommen analoge Bilder liefern.

Zur Frühdiagnose als auch zur differential diagnostischen Auseinanderhaltung besitzen wir kein Hilfsmittel, lediglich bei der Stomatitis mercurialis die anamnestische Angabe des Patienten, Hg als Medikament erhalten zu haben oder sich in einem Hg-dampfhaltigen Raum aufgehalten zu haben; bei der Diphtherie ist es der Nachweis des *Löffler*schen Bacillus, ein Nachweis, der auch öfters versagt. Beim Erythema multiforme mit starkem Befallensein des Lippenrots und der Mundschleimhaut wird man zur Erhärtung der Diagnose die weiteren Prädilektionsstellen dieser Krankheit, d. i. das Scrotum, die Hohlhände und den Nacken berücksichtigen.

Unsere Untersuchungen über die Ödembereitschaft bei P. vegetans[1]) und bei der Dermatitis herpetiformis Duhring[2]) bzw. ihre Resultate gaben einen wichtigen und scheinbar untrüglichen Beweis bei der Annahme eines P. und ermöglichen eine strikte Frühdiagnose, nachdem die NaCl-Retention zu Beginn des Ausbruches bereits ausgebildet ist. Inwiefern diese neuerlichen Untersuchungen dem Wesen des P. klärend näherzukommen scheinen, wollen wir später berücksichtigen.

---

[1]) *Kartamischew*, Arch. f. Dermatol. u. Syphilis **143**, H. 1, 2.

[2]) *Pokorny* und *Kartamischew*, Arch. f. Dermatol. u. Syphilis **144**, H. 3.

Unsere Annahme, welche wir gleich bei unseren ersten Untersuchungen machten, und zwar, daß die enorme NaCl-Retention und Ödembereitschaft beim P. sich bereits vor Ausbruch der klinischen Symptome entwickeln müsse, bestätigten die Untersuchungen an einem Patienten, der uns am 12. VII. 1923 von der Augenklinik Prof. *Elschnig* zugewiesen wurde.

Es handelte sich um einen 38jährigen, mittelkräftigen Pat., Jude.

Anamnese: Vor 7 Wochen kurzdauernde Schwellung der Wangenschleimhaut beim Essen auf der einen Seite und nach einigen Stunden auf der anderen, welche ebenfalls verging. Hierauf stechende Schmerzen im Halse. Nach 14 Tagen begann die Affektion im Munde. Unter heftigen Schmerzen und Foetor ex ore starke Salivation. In der tschechischen internen Klinik (Prof. *Syllaba*) wurde die Diagnose Angina gestellt. Behandlung dementsprechend. Nachdem vor 6 Wochen eine starke Rötung und Schwellung der Augenlider und der Conjunctivae aufgetreten war, wurde der Pat. an die tschechische Augenklinik (Prof. *Deyl*) empfohlen, wo angeblich Diphtherie der Conjunctiva diagnostiziert wurde. Pat. suchte dann die Ambulanz der tschechischen Ohrenklinik (Prof. *Kutwirt*) auf. Auf Grund der Diagnose Angina wurde 3 Tage lang die Schleimhaut mit Formalinlösung gepinselt. Nachdem keine Besserung eintrat, bat er um Aufnahme ins Krankenhaus, und nachdem an der tschechischen Augenklinik Diphtherie diagnostiziert worden war, wurde er der Infektionsabteilung der deutschen Ohrenklinik (Prof. *Piffl*) überwiesen und hier mit den usuellen Mitteln als Stomatitis behandelt. Wegen der schweren ulcerösen Conjunctivitis wurde er an die deutsche Augenklinik (Prof. *Elschnig*) abgegeben, wo als Therapie Optochininjektionen angewendet wurden. Auf Grund eines Konsiliums mit der deutschen Hautklinik (Prof. *Kreibich*), welcher den Verdacht auf P. aussprach, wurde Pat. an unsere Klinik transferiert, um die Diagnose durch die Stoffwechseluntersuchung zu erhärten.

Vor 2 Monaten Gonorrhöe, welche durch einen Privatarzt geheilt wurde; keine Luesanamnese, WaR. am 11. VII. negativ. Vater an Arteriosklerose, Mutter an Herzschlag gestorben. Geschwister alle gesund. Vor 20 Jahren Bruch des rechten Arms, welcher nach einem operativen Eingriff unter Hinterlassung einer leichten Contractur im Ellbogengelenk heilte.

Status praesens: Pat. ist mittelgroß, mittelkräftig gebaut, brünett, am Körper außerordentlich stark behaart. Die Augenlider etwas ödematös, die Conjunctivae, stark gerötet, zum Teil exulceriert, sondern ein gelbgrünliches, eitriges Sekret ab. Beim Öffnen des Mundes große Schmerzen. Foetor ex ore. Die Mundschleimhaut stark gerötet mit exulcerierten Stellen, deren Begrenzung stellenweise serpiginös, mit fibrinösen Belägen bedeckt. Die Schleimhaut des harten und des weichen Gaumens, der Gingiva und der Zunge von einem gelbgrünen Belag verdeckt; beim Entfernen des Belages starke Schmerzen und Blutung. Auch auf der Schleimhaut unter der Zunge serpiginös angeordnete Ulcerationen mit weißlichen Belägen. Die Tonsillen grau verfärbt. Infolge der starken Salivation ist Pat. ständig zum Spucken genötigt. Nahrungsaufnahme außerordentlich erschwert, so daß Pat. in letzter Zeit 13 kg verloren hat. Am rechten Arm eine 10 cm lange Narbe nach Operation. Noduli haemorrhoidales, die in der letzten Zeit stärker bluten.

Die Haut am Halse ist außerordentlich elastisch, zeigt jedoch das *Nikolski*sche Phänomen nicht. Liquor: klar, farblos. WaR. von 1,0—0,1 negativ. Hämolysinreaktion, Pandy, Goldsolreaktion negativ, Zellenzahl: 1. Blutformel 13. VII.: Erythrocyten 6 600 000, Leukocyten 8 900, polymorphkernige Neutrophile 65%, Eosinophile 12%, Basophile $^1/_2$%, Monocyten $1^1/_2$%, Übergangsformen 2%, Lymphocyten 19%. Urin: 14. VII. Menge 340, spez. Gew. 1027, Albumen —, Saccharum —, Urobilin —, Urobilinogen —, Diazo — negativ.

Speichelentleerung 500—600 ccm pro Tag.

Als der Pat. an unserer Klinik übernommen wurde, gingen wir sofort daran, die Diagnose P. bei diesem atypisch aussehenden Falle — auch von der Augenklinik wurde uns mitgeteilt, daß vom Standpunkt der Okulisten die Veränderungen an der Conjunctiva bulbi et palpebrae kein für P. charakteristisches Aussehen hätten — auf Grund unserer Erfahrungen über den veränderten Stoffwechsel bei P. sicherzustellen. Nachdem wir in unserer vorangegangenen Arbeit, auf die wir — um nicht zu wiederholen — verweisen, eine kolossale NaCl-Retention und Ödembereitschaft nachgewiesen haben, stellten wir zuerst die Untersuchung des Harnes auf NaCl an und fanden, daß der Harn vollkommen NaCl-frei war. Auf Grund dieses Befundes allein stellten wir die Richtigkeit der Diagnose P. mit apodiktischer Sicherheit fest. Bedenken stiegen auf, als wir bemerkten, daß Pat. 500—600 ccm Speichel nach außen entleerte, und — obzwar es nicht wahrscheinlich schien, daß auf diesem Wege eine größere NaCl-Menge ausgeschieden werden könnte — untersuchten wir auf NaCl und fanden 0,09%, d. i. in 500 ccm Speichel 0,45 g NaCl. 0,09% NaCl im Speichel ist aber ein physiologischer Wert. Auf diese Art und Weise gelang es uns, die Frühdiagnose des von so vielen Klinikern fehlgedeuteten Falles sicherzustellen. Ein Blutausstrich, dessen Auszählung 12% Eosinophile ergab, bestätigte unsere Diagnose weiterhin, trotzdem wir diesem Befund bei weitem nicht den gleichen Wert beilegen wie der NaCl-Retention. Nachdem wir aber in allen bisher auf diese Weise von uns untersuchten P.-Fällen die außerordentliche NaCl-Retention und eine hochgradige Eosinophilie nachweisen konnten, so möchten wir diese beiden Befunde für die Diagnose und Frühdiagnose des P. als absolut beweisend ansehen.

Auffallend ist die mäßige Polycythämie von 6 600 000 Erythrocyten, ein Befund, den wir auch bei unserem ersten publizierten Fall erhoben haben (6 800 000), eine Tatsache, die nicht durch die Eindickung des Blutes durch Serumverlust zu erklären ist, sondern durch die Eindickung infolge der Flüssigkeitsabgabe an die Gewebe, denn bei beiden Patienten, beim 2. noch weniger als beim 1., ist der Serumverlust minimal. Diese in Eile gemachten Versuche mußten nun in der gleichen Art und Weise, wie in unseren beiden vorangegangenen Arbeiten dargestellt, durch den Nachweis der Ödembereitschaft ergänzt werden. Wir stellten abermals den NaCl-Versuch, den Durstversuch und den Wasserversuch an und konnten die Befunde der ersten Arbeiten abermals bestätigen. Nachdem sich eine weitgehende Übereinstimmung mit den zuerst publizierten Fällen ergeben hat, so bringen wir nur die wesentlichen Kurven in bildlicher Darstellung und verweisen in allem übrigen auf unsere erste Arbeit über dieses Thema. Es soll nun die Besprechung der angestellten Versuche folgen.

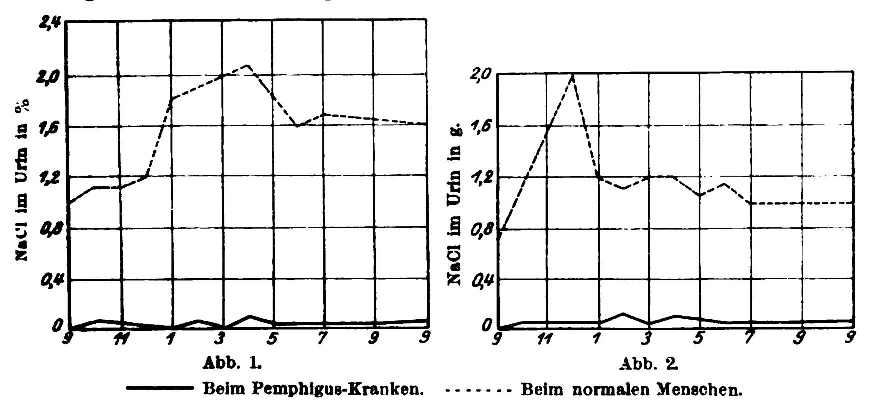


Abb. 1. Abb. 2.

——— Beim Pemphigus-Kranken. - - - - - - - Beim normalen Menschen.

NaCl-Versuch: Dem Pat. wurde von 9—$10^{1}/_{2}$ Uhr vormittags 10 g NaCl per os zugeführt, wobei Pat. stets gleichartige Kost verabreicht bekam. Die auf Abb. 1 punktiert gezeichnete Kurve gibt den NaCl-Gehalt im Harn des normalen Menschen in Prozent an. Wir sehen, daß infolge der NaCl-Zuführung ein starkes Ansteigen der NaCl-Ausscheidung einsetzt, welche nach Ausschwemmung des größten Teiles allmählich abklingt. Die ausgezogen gezeichnete Kurve der gleichen Tabelle zeigt, daß eine kaum nennenswerte, in ihrer minimalen Größe sich fast stets gleichbleibende NaCl-Ausscheidung beim P. zu beobachten ist, wobei wir darauf verweisen, daß diese geringgradige NaCl-Ausscheidung erst nach Zuführung der enormen Menge von 10 g NaCl eingetreten ist, während früher überhaupt kein NaCl ausgeschieden wurde. Das Maximum dieser — wir möchten sagen alimentären — NaCl-Ausscheidung erreichte nur den minimalen Wert von 0,06% gegenüber dem normalen Werte von 2% NaCl und darüber.

Abb. 2, wo der NaCl-Gehalt des Urins in Gramm dargestellt ist, zeigt das gleiche Verhalten. Hier möchten wir auf die beiden Gipfel der NaCl-Ausscheidungskurve des P. aufmerksam machen, die hier — wie die ganze NaCl-Ausscheidung — sehr niedrig sind, ein Phänomen, das wir bei allen von uns untersuchten P.-Fällen und bei der Dermat. herpet. Duhring außerordentlich ausgeprägt fanden. Die Erklärung des 1. Gipfels ist dieselbe wie beim Normalen: es steigt eben nach der Zufütterung die Menge des ausgeschiedenen NaCl, der 2. Gipfel resultiert wohl aus der nachträglichen Abgabe der im Gewebe zuviel aufgenommenen NaCl-Lösung.

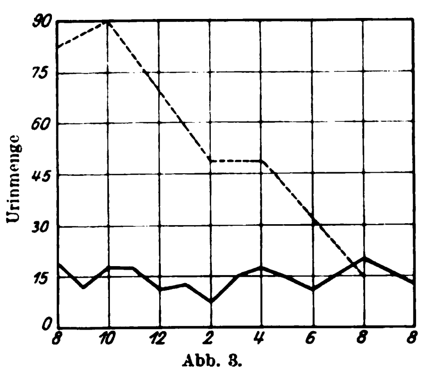


Abb. 3.

Die Zusammenfassung des NaCl-Versuches ergibt: Von den angeführten 10 g NaCl werden 0,13 g ausgeschieden und 9,87 g NaCl (!) retiniert. Vergleichen wir den 2. Fall unserer 1. Publikation, der außerordentlich schwer verlief und rapid zum Exitus letalis führte und doch wenigstens 1—1,5 g NaCl (ohne NaCl-Zufütterung) ausschied, so müssen wir aus dem Umstand, daß dieser Pat. ohne NaCl-Zufütterung kein NaCl ausscheidet, die ungünstige Prognose stellen.

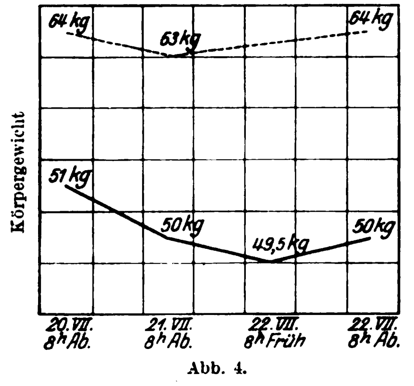


Abb. 4.

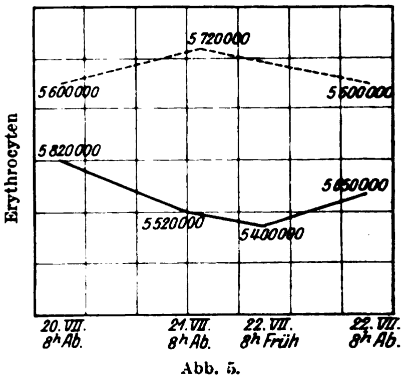


Abb. 5.

——— Beim Pemphigus-Kranken. ------- Beim normalen Menschen.

Durstversuch: Die Flüssigkeitsmenge (bestehend aus Milch, Tee, Mineralwasser), welche der Pat. täglich zu sich nahm, betrug $1^1/_2$—2 l. Am 21. VII nahm der Pat. von 8 Uhr früh an 24 Stunden lang fast keine Flüssigkeit zu sich. Das Verhalten der Urinmenge während dieses Versuches zeigt Abb. 3. Während beim normalen Menschen ein fast gleichmäßiges Absinken bis fast 10 ccm pro Stunde erfolgt, verbleibt die Ausscheidungskurve beim P. fast stets auf der gleichen minimalen Höhe, ja sie steigt gegen Ende der Beobachtungszeit sogar leicht an. Daraus ersehen wir, daß die Flüssigkeit im Organismus retiniert und gleichmäßig, aber außerordentlich langsam von den Geweben in die Blutbahn und von dort nach außen abgegeben wird.

Das Körpergewicht (Abb. 4) bestätigt obige Beobachtung; denn der normale Mensch verliert während eines 1tägigen Durstversuches bloß $^1/_2$ kg, während ein P.-Kranker durch Ausscheidung der retinierten Flüssigkeit (Harn und Speichel) $1^1/_2$ kg verliert.

Auch die Zahl der Erythrocyten (Abb. 5) bringt hierfür eine Bestätigung. Bei einem normalen Menschen steigt infolge Eindickung des Blutes die Zahl der Erythrocyten, während sie beim P.-Kranken, infolge der Ausscheidung des im Organismus retiniert gewesenen Wassers in die Blutbahn und die dadurch bedingte Verdünnung des Blutes, sinkt (die Zahlen sind aus der Tabelle zu entnehmen). Das spez. Gewicht im Urin konnten wir nicht bestimmen, nachdem die stündlich ausgeschiedenen Mengen zu gering waren.

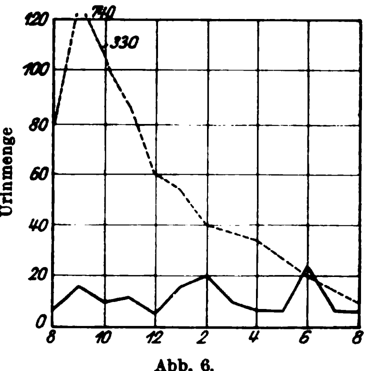


Abb. 6.
——— Beim Pemphigus-Kranken.
------- Beim normalen Menschen.

Zusammenfassend wollen wir nur auf die Übereinstimmung der Resultate des Durstversuches mit unseren anderen Fällen hinweisen.

Wasserversuch mit anschließendem Durstversuch: Pat. genoß von 8—10 Uhr früh $^1/_2$ l Flüssigkeit, um dann am Versuchstage nur Trockenkost zu sich zu nehmen. In diesem Versuch drückt sich die Wasserretention noch klarer als im Durstversuch aus. Während nach Genuß der Flüssigkeit beim Normalen die Harnmenge rapid ansteigt (Abb. 6), um dann konstant und steil abzufallen, verbleibt das Niveau beim P. fast gleich, was aus dem ständigen Zufluß des aufgenommenen und retinierten H_2O aus den Geweben in die Blutbahn zu erklären ist. Die Kurve des spez. Gewichtes des Harns, die bei den anderen Fällen außerordentlich charakteristisch war, konnte auch hier nicht untersucht werden, weil die Menge zu gering war.

Beim Normalen steigt das spezifische Gewicht im Urin, während es bei unseren früher beobachteten P.-Fällen stets gleich bleibt, weil der ständige Flüssigkeitszufluß aus den Geweben eine Konzentrationserhöhung des Harnes nicht zuläßt[1]).

Diese 3 Versuche, welche in ihrer vollkommenen Analogie mit unseren früheren P.-Fällen und ihrem klassischen Ausfall die

[1]) Hier möchten wir darauf hinweisen, daß sich in unserer ersten Arbeit (Arch. f. Dermatol. u. Syphilis **143**, 189) ein Druckfehler eingeschlichen hat. Bei Tab. II sind die punktiert gezeichneten Kurven die beim Normalen und der ausgezogenen die des P.-Kranken und nicht umgekehrt, wie es bezeichnet ist.

Ödembereitschaft bewiesen haben, bringen uns die detailliierteste Bestätigung, daß es sich in unserem Falle um einen P. handelt.

Bis zum Abschluß dieser Untersuchungen war der Körper des Patienten vollkommen frei von Blasen, der Kräftezustand und das allgemeine Befinden gut. Einige Tage später trat zuerst auf der Brust eine erbsengroße Blase auf, tags darauf 3 auf der linken Schulter und von nun an traten täglich zahlreiche neue Blasen auf, wobei sich der Blasengrund der ersten Efflorescenzen nicht epithelisierte. Wir haben jetzt einen voll ausgebildeten P. vor uns mit rapidem Fortschreiten der klinischen Symptome, und zwar: massenhaftes Auftreten von Blasen, Zunahme der Schmerzen im Halse und Munde, der Schlingbeschwerden, rapidem Kräfteverfall und Abmagerung.

Aus diesen neuerlichen Untersuchungen über die beschriebene Stoffwechselstörung beim P. sehen wir nun epikritisch, daß die Stoffwechselstörung bereits voll ausgebildet ist, wenn die klinischen Symptome erst aufzutreten beginnen. Daraus ergibt sich der Schluß, daß die Stoffwechselveränderungen nicht von den Veränderungen der Haut abhängig sind, sondern daß die Blaseneruption, Epithelabhebung, Gefäßschädigung — die durch den profusen Serumaustritt kenntlich wird — und die mangelhafte Tendenz zur Epithelisierung, mit einem Wort das ganze klinische Bild der P.-Eruption eine Folge des gestörten Stoffwechsels sein können bzw. müssen. Dieser Fall lehrt uns auch, daß bezüglich dieser Stoffwechselstörung kein Unterschied besteht zwischen lokalisiertem und ausgebreitetem P. Dieser schwerwiegende Befund, den wir nun in unseren 3 Arbeiten zum Teil ausgebaut und in weiteren Arbeiten noch näher zu klären trachten werden, läßt wohl bereits jetzt unsere Annahme der *stoffwechselpathologischen Ätiologie des P.* gerechtfertigt erscheinen. Die neuropathische Theorie sowie die Lehre von der infektiösen Entstehung dieser Affektion, als auch die 3. Annahme, daß der P. eine Infektionskrankheit sei, wobei das Virus hauptsächlich das Nervensystem befällt, sowie die Ansicht, daß die Gruppe der P.-Erkrankungen nicht einheitlich aufzufassen sei, eine Theorie, die einen Teil der P.-Fälle auf neuropathischer Grundlage, den anderen Teil hingegen als infektiös auffaßt, sowie die Forschungen über die Ätiologie des P. insgesamt haben keinen so eindeutigen und schwerwiegenden Befund aufzuweisen wie unsere Untersuchungen.

Da die Stoffwechselstörung — wie erwähnt — schon im Beginn, wohl auch schon vorher voll ausgebildet ist, ist uns durch den fehlenden NaCl-Nachweis oder die zu geringe Menge NaCl im Harn evtl. im Verein mit der Zahl der eosinophilen Zellen ein sicheres Mittel, 1. für die Frühdiagnose, 2. für die Differentialdiagnose gegeben. Gleichzeitig weisen wir darauf hin, daß die Größe der NaCl-Retention prognostisch verwertbar ist.

Unsere Annahme, daß der elektrische Leitungswiderstand der Haut des P.-Kranken infolge der Änderung des Ionengehaltes verändert sei, bestätigte sich nicht; die Messung ergab vollkommen normale Werte.

Einer Beobachtung, welche wir an mehreren Fällen sehen konnten, wollen wir noch Raum geben. Wir sahen, daß die Blaseneruption bei schweren Fällen zeitweilig epithelisiert war, der innere Prozeß des Verfalles des Patienten aber fortschritt, trotzdem nach der Epithelisierung der Blasen eigentlich kein Grund für das Fortschreiten der Kachexie vorlag, zumal in diesen Fällen die Epithelabhebung im Mund und Pharynx schon meist vor der Epithelisierung der Blasen an der Haut abgeheilt war, so daß das Fortschreiten der Kachexie auch nicht auf Inanition zurückzuführen ist. Diese Beobachtung geht so weit, daß der Exitus bei fast vollkommener Abheilung der klinischen Symptome eintrat. Die NaCl-Retention bestand aber weiter! Da die Herzschwäche und das konsekutive Lungenödem in diesen Fällen als letzte Todesursache heranzuziehen sind, bot dieses Stadium das Bild einer irreversiblen Intoxikation, einer Intoxikation nach unseren Untersuchungen vielleicht durch NaCl infolge der Retention.

Zusammenfassung.

1. Das Fehlen des Kochsalzes im Harn oder die geringe Menge des Kochsalzes (sowie die Eosinophile) sind bestimmend für die Frühdiagnose des P., besonders in klinisch unklaren Fällen.
2. Die Größe der NaCl-Retention sowie ihr Abklingen bzw. ihr Zunehmen ist prognostisch verwertbar.
3. Die NaCl-Retention stellt neben der Eosinophilie das einzige differentialdiagnostische Merkmal beim P. der Mundschleimhaut dar.
4. Die Frühdiagnose kann einerseits durch die genaue Stoffwechseluntersuchung, andererseits durch die Progredienz des Prozesses erhärtet werden.
5. Es ergibt sich kein Unterschied der Stoffwechselstörung bei lokalisiertem oder bei ausgebildetem P.
6. Der elektrische Leitungswiderstand der Haut beim P. ist normal.
7. Der Umstand, daß die Stoffwechselstörung schon zu Beginn des P., wahrscheinlich schon früher besteht, ergibt einen Hinweis auf das Wesen des P. als Stoffwechselstörung.

Über die Ätiologie der Psoriasis.

Von

Dozent Dr. Max Hesse.

(Aus der Grazer Dermatologischen Klinik. [Vorstand: Professor *Matzenauer*].)

(Eingegangen am 5. August 1923.)

Die Arbeit *Walter Brocks*[1]) über die Beeinflussung der Psoriasis durch die Röntgenbestrahlung der Thymusdrüse wäre geeignet, unsere anderen Anschauungen über das Wesen der Psoriasis auf neue Grundlagen zu stellen. Bisher konnte keine der zahlreichen Theorien zur Erklärung der Ätiologie der Psoriasis allgemeine Anerkennung finden. Nun lag auf Grund dieser Arbeit der Schluß nahe, daß ein Zusammenhang der Psoriasis mit innersekretorischen Vorgängen bestehe, in dem Sinne, daß durch die Dysfunktion der Thymusdrüse auf der Haut Veränderungen hervorgerufen werden, die wir als Psoriasis bezeichnen.

Mit Hilfe des *Abderhalden*schen Verfahrens ist es schon vielfach gelungen, Dysfunktionen innersekretorischer Organe nachzuweisen und den Zusammenhang mit gewissen Krankheitserscheinungen klarzulegen (neben der Schwangerschaftsdiagnose maligne Tumoren, zahlreiche Untersuchungen auf dem Gebiete der Psychiatrie und Gynäkologie resp. Geburtshilfe). Auf dem Gebiete der Dermatologie konnte ein derartiger Zusammenhang bisher nur sehr selten konstatiert werden, resp. können wir uns heute noch nicht entschließen, solche Erscheinungen als Ausdruck einer Dysfunktion eines inneren Organes aufzufassen, da uns jeder Beweis fehlt. Ich meine damit vor allem jene Störungen der Haut, welche mit gewissen Erschöpfungszuständen des Organismus, Anämie usw. zusammenhängen. Auch die Urticaria, bei der die Darmfunktion zweifellos eine große Rolle spielt, kann nicht auf einer solchen Dysfunktion im eigentlichen Sinne des Wortes beruhen. Eher schon die Acne rosacea, die vielfach bei Störungen der Menstruation auftritt, weshalb man auch durch Darreichung von Ovarialpräparaten gute Erfolge erzielt. Sicher ist der Zusammenhang bei der *Addison*schen Krankheit und beim Myxödem. Als drittes Krankheitsbild wäre noch die Sklerodermie zu nennen, doch sind die Verhältnisse bei dieser Erkrankung keineswegs schon genügend geklärt. Jedenfalls bringen wir auch diese Krankheit in nahe Beziehung zur Schilddrüse.

Es wäre also nicht von der Hand zu weisen, daß bei verschiedenen Hautkrankheiten, deren Ätiologie uns bisher unbekannt ist (Psoriasis, Lichen ruber, Pemphigus usw.), eine derartige Dysfunktion eines Organes bestehe. Bevor noch die Arbeit *Brocks* erschienen ist, die den Hinweis auf die Thymusdrüse bringt, habe ich mich mit dieser Frage beschäftigt und schon im Jahre 1914 das Psoriatikerserum auf die Abbaufähigkeit gegenüber den verschiedensten Organen geprüft. Ich habe damals unter Leitung *Pregls* nach seinem neuen Verfahren mit Dialysatoren aus Kollodium [*Pregl* und *de Crinis*[2])] den Einfluß des Psoriatikerserums auf die verschiedensten Organe untersucht (Extrakte von Niere, Leber, Gehirn, Hoden, Lunge, Placenta, Milz, Darm, Magen, Pankreas, Haut, Ovarium, Carcinomgewebe), doch waren die Resultate keineswegs eindeutig. Ich konnte vereinzelt Abbau von Darm, Niere, Leber, Hoden, Pankreas und verhältnismäßig oft von Carcinomgewebe konstatieren. Da nun aber auch Nichtpsoriatikerserum ähnlich reagierte, habe ich die Versuche als aussichtslos eingestellt und auch nicht publiziert. In neuerer Zeit wurden ähnliche Versuche von anderen Autoren unternommen, ebenfalls mit mehr oder weniger negativem resp. nicht eindeutigem Erfolg. *Hauck*[3]) berichtet in seiner Arbeit „Über Therapie der Psoriasis vulgaris" über eigene derartige Untersuchungen (von *Keller* publiziert) und über solche von *Abderhalden* selbst, wo Schilddrüse, Nebenniere, Hoden, außerdem auch Thymus und Pankreas abgebaut wurden. Durch die Arbeit *Brocks* wurde die Aufmerksamkeit auf die Thymusdrüse gelenkt, zumal da auch Erfolge mit Darreichung von Thymusdrüsenextrakt neuerdings zu verzeichnen sind [*Groß*[5])]. Es war daher selbstverständlich, daß das *Abderhalden*sche Verfahren wieder herangezogen wurde, um vielleicht doch diese Verhältnisse aufzuklären. Solche Untersuchungen liegen bereits vor und auch ich habe mich von neuem mit dieser Frage beschäftigt. Nun liegen bei der Thymusdrüse die Verhältnisse insofern komplizierter, als dieses Organ im weiteren Wachstum des Menschen einer Rückbildung unterliegt. Man nimmt an, daß die Thymusdrüse nur bis zu einem gewissen (jugendlichen) Alter funktioniert und dann einer Involution anheimfällt. Über die Funktion dieser Drüse wissen wir überhaupt sehr wenig und über ihre Beziehung zur Haut fast gar nichts — so viel nur, daß Thymus perstans und -Hyperplasie Blässe und Zartheit der Haut eventuell mangelhaften Haarwuchs bedingt. Über die Folgen mangelhafter Funktion ist gar nichts bekannt.

Bei unseren Untersuchungen mußten wir nun den einen Gesichtspunkt in Erwägung ziehen, daß die Thymusdrüse, vorausgesetzt, daß sie auch im späteren Alter einen gewissen Zweck im menschlichen Körperhaushalt zu erfüllen hat, im jugendlichen Alter doch nicht im gleichen Sinne funktioniert als später. Mit anderen Worten, daß sich die Thymusdrüse von jugendlichen Individuen von der Erwachsener nicht nur in anatomischer Beziehung unterscheidet, sondern auch in biologischer. Diesem Standpunkt Rechnung tragend, haben wir uns zweierlei Extrakte hergestellt, nämlich einen solchen von einem 1 jährigen Kinde, wo schon makroskopisch das Drüsengewebe deutlich erkennbar war und andererseits von einem Erwachsenen, wo nur mehr ein ziemlich derbes fibröses Gewebe an Stelle der Drüse vorhanden war. Die Extrakte wurden genau nach der Vorschrift *Pregls*, z. T. von ihm selbst hergestellt, die Untersuchungen nach der von *Pregl*[4]) angegebenen *Mikro-Abderhalden*schen Methode mit dem *Pulfrich*schen *Eintauchrefraktometer* vorgenommen.

Im ganzen habe ich 21 Psoriatikersera und 10 Sera von Patienten mit Acne, Lues latens, Lupus erythematodes, Lichen ruber untersucht. Unter den Psoriatikern waren solche der verschiedensten Art. Jugendliche Individuen und ältere, mit dem ersten Ausbruch der Psoriasis und mit alten inveterierten Plaques; von diesen wiederum solche, welche neue Nachschübe zeigten. Kurz und gut, wir bemühten

uns alle Möglichkeiten zu erschöpfen. Wenn uns dies vielleicht auch infolge unseres doch beschränkten Materiales nicht so ganz gelungen sein mag, so hat doch die untersuchte Anzahl einen gewissen Überblick über die Verhältnisse gestattet.

Im ganzen kann ich sagen, daß auch diesmal der Erfolg den Erwartungen nicht entsprach. So wie seinerzeit waren die Ergebnisse nicht regelmäßig und eindeutig, da einerseits Abbau der Thymusdrüse überhaupt nicht sehr häufig vorkam, andererseits auch bei Seren von anderen Patienten beobachtet wurde. Ein Unterschied im Ausfall bei den zwei verschiedenen Extrakten bestand nicht. *War also nach diesen Untersuchungen ein Zusammenhang der Psoriasis mit der Thymusdrüse im Sinne einer Dysfunktion dieses Organes sehr unwahrscheinlich,* so bestand nach der Arbeit *Brocks* dennoch die Beeinflussung der Psoriasis durch die Bestrahlung.

Nun sind aber auch die Beobachtungen *Brocks* nicht unwidersprochen geblieben. *Schneider*[6]) glaubt nicht an einen innigen Zusammenhang der Psoriasis mit der Thymusdrüse, da die Ergebnisse *Brocks* ihm noch nicht genügend eindeutig erscheinen. Auch *Hauck*[3]) konnte bei einer Nachprüfung die günstigen Resultate *Brocks* nicht erzielen. *O. H. Förster* und *H. R. Förster*[7]) berichten wiederum günstiger und bestätigen die Befunde *Brocks,* während *Schreuss*[8]) aus der Bonner Hautklinik in einem Referat das Gegenteil behauptet. Allerdings meint er, daß *Brock* anfangs viel zu hohe Dosen angegeben hat. *Matsumoto*[9]) konnte ebenfalls nicht so günstige Resultate erzielen. Infolge der Unsicherheit, die bei der Beurteilung dieser Frage herrscht, war es begreiflich, daß auch an unserer Klinik die *Brock*sche Behandlungsmethode der Psoriasis einer eingehenden Nachprüfung unterzogen wurde.

Seit ungefähr 2 Jahren wurde an unserer Klinik jeder Psoriatiker ausschließlich nur mit Bestrahlung der Thymusdrüse behandelt. Eine äußere Behandlung wurde absichtlich vermieden, nur Bäder und indifferente Salben verschrieben, Arsen oder ein anderes internes Mittel ganz ausgeschaltet. Die Bestrahlung wurde genau nach den Vorschriften *Brocks* vorgenommen, sowohl was die Lokalisation als auch die Strahlenintensität betrifft. Im ganzen waren es 32 Psoriatiker, die in der angegebenen Weise bestrahlt wurden (Jugendliche und ältere Individuen, solche mit alten derben Plaques, dann solche mit frischen Nachschüben, endlich solche mit dem ersten Ausbruch der Psoriasis). *Zusammenfassend können wir sagen, daß eine Beeinflussung der Psoriasis durch die Bestrahlung der Thymusdrüse zweifellos besteht.* In mehr als der Hälfte der Fälle ging die Psoriasis auf die Bestrahlung zurück, wenn auch nicht im gleichen Tempo. Bei manchen Fällen hatte man den Eindruck, daß nicht unbedingt die Bestrahlung die Ursache des (sehr langsamen) Rückganges sei. Besonders bei Fällen, welche sich anderen Behandlungsarten gegenüber als resistent erwiesen, hatten wir schöne Erfolge. Ein kleinerer Teil der Fälle erwies sich allerdings gegenüber der Bestrahlung vollständig refraktär. Die verschiedenen Arten der Psoriasis boten uns keinen Anhaltspunkt, dieses Verhalten zu erklären.

So wie *Brock* konnten wir ein vorübergehendes entzündliches Aufflammen der Psoriasisherde kurz nach der Bestrahlung beobachten, niemals sahen wir aber eine Verschlechterung der Psoriasis, wie sie *Brock* als Ergebnis einer zu starken Bestrahlung im Sinne einer Lähmung angibt. Rezidive sind im allgemeinen nicht ausgeblieben, doch war die Zeitdauer ihres Auftretens nach der Bestrahlung eine sehr verschiedene. Bei einigen trat schon nach wenigen Wochen ein neuer Nachschub auf, bei anderen erst nach Monaten bis zu einem Jahr. Speziell 2 Fälle möchte ich erwähnen, wo durch die Bestrahlung die Psoriasis vollständig zum Schwinden gebracht werden konnte, bei denen während der ganzen Beobachtungszeit, die jetzt schon beinahe 2 Jahre beträgt, kein Rezidiv zum Vorschein gekommen ist. Es waren dies 2 Mädchen von 4 und 7 Jahren, bei welchen beiden es sich um den ersten Ausbruch der Psoriasis handelte. Ob diese Beobachtung in dem Sinne zu werten ist, daß bei solchen Erstlingsausbrüchen im kindlichen Alter durch die Bestrahlung eine besonders günstige Beeinflussung der Psoriasis zu erzielen ist, wage ich auf Grund des geringen Materiales nicht zu entscheiden.

Wenn wir unsere Erfahrungen mit der Thymusdrüsenbestrahlung zusammenfassen, so können wir sagen, daß *sie zweifellos zu gewissen Erfolgen führt. Eine Dauerheilung wird auf diese Weise wohl keineswegs gelingen, da Rezidive in der größeren Anzahl der Fälle aufgetreten sind.* Das eine müssen wir zugestehen, daß wir niemals eine zweite Bestrahlung der Psoriasis vorgenommen haben, falls einmal eine Psoriasis nicht reagierte; es ist also möglich, daß ein Teil der Fälle, die nicht beeinflußt wurden, bei einer Wiederholung der Bestrahlung doch zurückgegangen wären. Dies schien uns aber überflüssig, da es uns nur darauf ankam, überhaupt festzustellen, ob eine Beeinflussung durch die Thymusbestrahlung möglich sei. Dies ist tatsächlich der Fall. Ob sie die Behandlung der Wahl ist, erscheint uns derzeit wohl noch zweifelhaft.

Der Zufall will es, daß im gleichen Jahre, als *Brock* seine Beobachtung mit der Thymusdrüse publiziert hat, auch noch eine andere Arbeit erschien, die dasselbe Problem von anderen Gesichtspunkten auffaßt. Beide Arbeiten sind geeignet, sich gegenseitig zu ergänzen. *Šamberger*[10]), seine Theorie über das Wesen der Psoriasis, die er als eitrige Dermatitis bei einem Individuum mit parakeratotischer Diathese auffaßt, weiter verfolgend, kommt zu dem Schlusse, daß die parakeratotische Diathese eine Folge der geschwächten Vitalität jener Epithelzellen ist, deren Funktion darin besteht, den Organismus vor äußeren Schädlichkeiten zu schützen. Wenn diese Anschauung richtig ist, so müßte die Psoriasis durch die Stärkung dieser Vitalität zu heilen sein. Da nun nach Anschauung *Šambergers* das Thymushormon neben anderen zur Erhaltung der Vitalität dient, so versuchte er durch Darreichung von Thymusdrüsenextrakt, sowohl als Injektion als auch per os Einfluß auf die Psoriasis zu nehmen. Der Erfolg war ein befriedigender. *Šamberger* glaubt also ebenfalls, daß es sich um eine Hypoplasie der Thymusdrüse handelt, ersetzt diesen Mangel durch künstliche Einverleibung von wirksamen Stoffen, während *Brock* durch die Röntgenbestrahlung die Drüse zu entsprechender

Funktion anreizen will. Beide Autoren stimmen überein, daß das Fehlen des Thymushormones zum Teil Ursache des Entstehens der Psoriasis sei, nur in der Behebung dieses Fehlers unterscheiden sie sich. Beide glauben aber, daß zum Zustandekommen der Psoriasis außerdem noch ein Reiz gehört, auf den die Haut bei solchen Individuen mit Psoriasis antwortet. Dieser Reiz kann natürlich auch ein bakterieller sein, ein spezifischer Erreger sei es aber nicht.

Dieser Ansicht steht die *Lipschütz*[11]) gegenüber, der in einer ausführlichen und sehr interessanten Arbeit der Meinung Ausdruck gibt, daß es sich bei der Psoriasis um ein *dermotropes Virus* handelt. Er hat beim Studium der Geflügelpocke, einer als ansteckend erkannten Krankheit, die Erfahrung gemacht, daß einerseits der Krankheitserreger in den großen parenchymatösen Organen nirgends gefunden werden könne, andererseits auch bei künstlicher intravenöser Einverleibung überall nur dort die Krankheitserscheinungen nach einer gewissen Inkubationszeit auftreten, wo die Haut ein leichtes Trauma getroffen hat. Bei dieser sowie auch bei den folgenden Krankheiten, die ich noch erwähnen werde, spielen sich die Krankheitserscheinungen nur auf der Haut ab und niemals im übrigen Organismus. So sind die Verhältnisse bei der Vaccine und der Variola ganz ähnlich wie bei der Geflügelpocke, wo also auch nach intravenöser Einverleibung der Vaccine oder des Blaseninhaltes nur an gereizten Hautstellen typische Impfpusteln auftreten. Ebenso konnte bei der Maul- und Klauenseuche gezeigt werden, daß nach intravenöser Injektion des Virus nach einer gewissen Inkubationszeit die typischen Erscheinungen an den Klauen und Maul (also an der äußeren Haut) entstanden, daß aber mit dem Hervorschießen der Hautefflorescenzen das Virus aus dem Blute verschwindet. Es scheint somit erwiesen, daß es sich bei diesen Krankheiten um ein Virus handelt, welches lediglich eine Affinität zur Haut besitzt, wohl im Blute kreisen kann, ohne aber krankmachend auf die inneren Organe zu wirken, aber nach verhältnismäßig kurzer Zeit aus dem Blute verschwindet. Zum Entstehen der Hautveränderungen gehört ein äußeres Trauma. Auf Grund dieser kurz skizzierten Tatsachen führt *Lipschütz* in bestechender Weise die Analogie zwischen diesen Krankheiten und der Psoriasis factitia vor Augen. Es ist ja kein Zweifel, daß beim *Köbner*schen Versuch die Verhältnisse ganz ähnlich liegen, wie im Früheren geschildert wurde, denn auch hier tritt erst nach einer gewissen Zeit nach der Verletzung die typische Psoriasisefflorescenz auf. Ferner wurde bei der Psoriasis niemals eine Veränderung der inneren Organe gefunden, welche in einen Zusammenhang mit der Psoriasis gebracht werden könnte. Wenn man sich nun den Standpunkt *Šambergers* zu eigen gemacht hat, daß die Psoriasisefflorescenzen bei einem Individuum mit parakeratotischer Diathese durch zufällige äußere Reize (auch Staphylo- und Streptokokken) entstehen können, so könnte man verallgemeinern und sagen, daß die Psoriasis überhaupt nur eine „Factitia" sei.

Die beiden Ansichten widersprechen sich nicht, da zum Zustandekommen der Psoriasis zweifellos noch ein Moment gehört, nämlich die *Disposition*. Daß wir uns bis heute noch nicht entschließen konnten, ein spezifisches Virus anzunehmen, beruht zum größten Teil darauf, daß wir noch niemals einwandfrei eine Übertragung ausführen und feststellen konnten. Die Versuche *Lennhoffs*[12]) einer Autoinokulation können vielleicht in diesem Sinne gedeutet werden. Wir sehen aber auch bei anderen als ansteckend erkannten Hautkrankheiten, bei denen der Erreger zum Teil sogar bekannt ist, wie die Pityriasis rosea, P. versicolor, Erythrasma, Ekzema marginatum, daß nicht jeder Mensch von diesen Krankheiten befallen wird, obwohl er der gleichen Infektionsgelegenheit ausgesetzt war als derjenige, bei dem die Pilze haften geblieben sind und Krankheitserscheinungen hervorgebracht haben. Ich erinnere nur daran, wie selten es vorkommt, daß die

Pityriasis versicolor von Ehegatten zu Ehegatten übertragen wird. Dies bezeichnen wir eben als *Disposition. Bei der Psoriasis besteht diese Disposition vielleicht in der parakeratotischen Diathese.*

Man kann sich den interessanten Ausführungen und logischen Schlüssen *Lipschütz's* nicht verschließen, weshalb unwillkürlich die Aufmerksamkeit neuerlich auf jene Arbeiten gerichtet wird, die sich schon früher mit angeblichen Erregern der Psoriasis befaßten. Es sind dies die Arbeiten von *Lipschütz*[13]) und *Kyrle*[14]). Damals konnten sich diese Ansichten keine allgemeine Anerkennung erwerben. Die letzte derartige Arbeit ist die von *Rasck*[15]), der die Abbildungen bringt von einer „Spirochaeta sporogona Psoriasis", die er als Erreger der Psoriasis bezeichnet. Er fand diese Spirochäten sowohl im Blut als auch in dem Reizsekret aus den Efflorescenzen. Es sind verschiedenartige Gebilde, Ringformen bis lange Fäden mit knotigen Auftreibungen, welche er als Spirochäten in verschiedenen Entwicklungsstadien ansieht. Seiner Ansicht nach macht diese Spirochäte einen Entwicklungszyklus mit ähnlich den Plasmodien der Malaria.

Verschiedene Nachprüfungen haben kein einheitliches Resultat ergeben. *Šavnik*[16]) fand im Ultramikroskop zwar Spirillen in einem Material, welches von der Grenze zwischen Schuppe und Gewebe gewonnen war; im Blute derselben Individuen konnte er bei Giemsafärbung aber nichts finden. Er glaubt die Befunde *Rascks* nicht bestätigen zu können, da bei verschiedenen Hautkrankheiten und auch in der normalen Haut Spirillen vorkommen können. *Frühwald*[17]) berichtet auf der 2. Tagung mitteldeutscher Dermatologen in Leipzig über seine Nachprüfungen. Er konnte in Blutpräparaten von Psoriasisefflorescenzen ähnliche Gebilde finden, wie sie *Rasck* beschrieben hat, im Dunkelfeld nicht. *Oelze*[18]) schließlich konnte weder im Giemsaausstrich, noch im Dunkelfeld etwas finden, was den von *Rasck* beschriebenen Spirochäten glich.

In einem Vortrag*) konnte ich an der Hand von Lichtbildern die Ergebnisse unserer Untersuchungen bringen, welche die Befunde *Rascks* nachprüfen sollten. Wir hielten uns dabei genau nach den Angaben *Rascks*, sowohl was die Färbung betrifft, als auch die Gewinnung des Untersuchungsmaterials. Zusammenfassend kann ich sagen, *daß wir genau dieselben Gebilde wie Rasck gefunden haben,* ich konnte dies durch Vergleich unserer Lichtbilder mit denen *Rascks* einwandfrei zeigen, auch konnten wir den ganzen angeblichen Entwicklungszyklus zusammenstellen. *Nur konnten wir uns nicht entschließen, diese Gebilde als Plasmodien anzusehen, sondern wir glauben, es mit normalen Gebilden des Blutes (Blutplättchen), zum Teil mit Kunstprodukten zu tun zu haben (Fibrinfasern, ausgezogene Kerne von Leukocyten usw.). Jedenfalls ist es uns gelungen, dieselben Gebilde bei Patienten mit Ekzem, Lichen ruber und ebenso auch bei vollkommen gesunden Individuen darzustellen und nicht nur bei Psoriatikern. Im Dunkelfeld konnten wir niemals etwas Derartiges finden.*

Wenn wir schon so vorsichtig sein wollen, allen jenen Gebilden nicht ohne weiteres den Charakter von Lebewesen abzusprechen, *so müssen wir aber mit Bestimmtheit erklären, daß diese nicht eine Eigentümlichkeit der Psoriasis sind, sondern auch bei anderen Individuen gefunden werden.*

*) Gehalten im Verein der Ärzte Steiermarks am 3. XI. 1921.

Die Ansicht also, daß diese Gebilde etwa die Erreger der Psoriasis seien, kann wohl kaum aufrechterhalten werden.

Wir müssen leider heute noch immer zugestehen, daß wir über die Ätiologie der Psoriasis im unklaren sind. Dennoch scheint es mir, daß wir ein gutes Stück vorwärts gekommen sind. Wenn sich auch die Erwartungen, welche man in die *Brock*sche Behandlungsmethode in bezug auf die Ätiologie gesetzt hat, nicht erfüllt haben, da wir nach den verschiedenen Nachprüfungen und auch nach den eigenen Untersuchungen einen Zusammenhang der Psoriasis mit Störungen der Innensekretion im eigentlichen Sinne des Wortes nicht annehmen können, so erscheint mir aber der Hinweis auf die Thymusdrüse deshalb wichtig, da er weiterhin eine Bestätigung der Annahme *Šambergers* darstellt, daß eine parakeratotische Diathese vorhanden sein muß. *Damit wäre also die Frage der Disposition gelöst, welche Disposition wir unbedingt als vorhanden annehmen müssen.* Die Arbeit *Lipschütz'* wiederum läßt ein *dermotropes Virus* aller Wahrscheinlichkeit nach vermuten, und wenn die Versuche, ein solches zu finden, bisher ergebnislos geblieben sind, so ist die Möglichkeit gewiß nicht ausgeschlossen, daß es ein solches gibt. Ich erinnere nur an die vielen vergeblichen Versuche, den Erreger der Syphilis zu finden, bis endlich *Schaudinn* diese Entdeckung gelungen ist.

Literatur.

[1]) *Brock*, Strahlentherapie **11**. 1920. — [2]) *Pregl* und *de Crinis*, Fermentforschung **1**, Heft 1. 1914. — [3]) *Hauck*, Arch. f. Dermatol. u. Syphilis **135**. **1921**. — [4]) *Pregl* und *de Crinis*, Fermentforschung **2**, Heft 1. 1917. — [5]) *Groß*, Dtsch. med. Wochenschr. 1922, Nr. 36. — [6]) *Schneider*, Wien. klin. Wochenschr. 1922, Nr. 25. — [7]) *Förster, O. H.*, und *H. R. Förster*, Arch. of dermatol. a. syphilol. **4**. 1921. — [8]) *Schreuss*, Dermatol. Zeitschr. **38**, Heft 4, S. 226. — [9]) *Matsumoto*, Japan. Zeitschr. f. Dermatol. u. Urol. **22**, Nr. 7. 1922. — [10]) *Šamberger*, Česka Dermatologie **2**, Heft 6. 1920. — [11]) *Lipschütz*, Arch. f. Dermatol. u. Syphilis **127**, Heft 4. — [12]) *Lennhoff*, Berl. klin. Wochenschr. 1920, Nr. 33. — [13]) *Lipschütz*, Wien. klin. Wochenschr. 1910, Nr. 26. — [14]) *Kyrle*, Wien. klin. Wochenschr. 1918, Nr. 29. — [15]) *Rasck, B.*, Kristiania 29. XI. 1920. — [16]) *Šavnik*, Česka Dermatologie **2**, Heft 1. 1920 (ref. Dermatol. Wochenschr. 1921, Nr. 43. — [17]) *Frühwald*, ref. Dermatol. Wochenschr. 1921, Nr. 18. — [18]) *Oelze*, Berl. klin. Wochenschr. 1921, Nr. 22.

Zur Kenntnis der Granuloma annulare.

Von

Dr. Max Ornstein.

(Aus der Dermatologischen Universitätsklinik zu Breslau. [Direktor: Geh. Med.-Rat Prof. Dr. *Jadassohn*.])

(Eingegangen am 6. August 1923.)

Das *Granuloma annulare* gehört in seinen typischen Fällen zu den klinisch und histologisch mit am schärfsten charakterisierten der ätiologisch noch unklaren Dermatosen. Viel weniger sind wir über seine atypischen Formen orientiert.

Im folgenden sollen *2 typische* Fälle — nur zur Vervollständigung des kasuistischen Materials — in aller Kürze, *2 atypische* Fälle etwas ausführlicher dargestellt werden, von denen der eine eine bisher fast nicht bekannte Lokalisation im Unterhautzellgewebe aufweist, der andere einen Beitrag zu den bisher noch ganz ungeklärten Beziehungen zum *Lichen ruber planus* darstellt.

1. Fall (Privatpraxis Geheimrat *Jadassohn*). Gut genährter 8jähriger Knabe; bis auf eine in ihrem Wesen unbekannte 4 Monate dauernde Krankheit im 4. Lebensjahr immer gesund gewesen. Familienanamnese o. B. Seit etwa 4—5 Wochen Herd am linken Knie, dann nacheinander die weiter unten zu beschreibenden Herde. Weder Jucken noch Schmerzen.

Außer geringer Vergrößerung der Submaxillardrüsen normaler Organbefund; *keinerlei Zeichen für Tuberkulose. Pirquet und 1 : 5000 intradermal (Alt-Tuberkulin) negativ.*

Hautstatus: Am linken Epicondyl. med. tibiae etwa talergroßer Herd, scharf umschrieben, unregelmäßig rundlich, zusammengesetzt aus einem etwa 2—3 mm breiten, auch nach innen scharf abgesetzten, rötlich verfärbten, oberflächlich derb infiltrierten, leicht erhabenen Saum, der aus kleinen, etwa stecknadelkopfgroßen, teilweise konfluierenden, derben Knötchen besteht, und aus der zentralen, etwas glänzenden, rosa gefärbten, gegenüber dem Rand leicht eingesunken erscheinenden, aber in der Ebene der normalen Haut gelegenen Partie. In der letzteren noch vereinzelte kleine Knötchen. Auf der Rückseite des Grundgelenks des rechten Daumens ein etwa $^1/_2$ cm breiter und 1 cm langer Herd, der fast nur aus stecknadelkopfgroßen, derben, rötlichen Knötchen besteht. Zwei ähnliche etwa erbsengroße Herde in der Nähe des rechten Olecranon und des linken III. Metakarpokarpalgelenks.

Der Herd an der Innenseite des linken Kniegelenks wird an 5 Stellen mit 26 mg Mesothorium auf 1 qcm mit 0,2 mm Silberfilter je 20 Minuten bestrahlt, die übrigen Herde bleiben unbehandelt.

Nach 3 Monaten der mit Mesothor. bestrahlte Herd vollkommen zurückgebildet mit Depigmentierung und Pigmentsaum. *Aber auch die unbehandelten Herde vollkommen abgeheilt.*

Seit 1 Monat haben sich ohne alle Beschwerden auf der Rückseite beider Unterarme, etwa 4 cm vom Olecranon entfernt, genau symmetrisch, zwei bogenförmig begrenzte, etwa 3 cm lange und nahezu 1 cm breite, bläulichrote, neue, rein cutane, deutlich infiltrierte, nicht schuppende, glatte Herde gebildet; nach etwa 3 Monaten sind diese spontan, ohne Hinterlassung irgendwelcher Gewebsveränderungen abgeheilt.

Blut: Hb 62 %, Erythrocyten 3 810 000, Leukocyten 6200; Polynucleäre 43 %, Lymphocyten 47 %, Eosinophile 3 %, Mononucleäre 1 %, Übergangszellen 6 %.

Excision nicht möglich.

2. Fall (Privatpraxis Geheimrat *Jadassohn*). Sehr dickes, untersetztes, anscheinend sonst gesundes 11 jähriges Mädchen. Am rechten Ellenbogen ca. 5 in einer unregelmäßig kreisförmigen Gruppe stehende, cutane, mehr oder weniger harte, bis erbsengroße, teilweise hautfarbene, z. T. weißlich-keloidartige, nur wenig die Umgebung überragende Knötchen; ohne Beschwerden. *Pirquet und intradermo 1 : 5000 stark positiv.*

Excision eines Herdchens.

Histologischer Befund: Epithel leicht vorgewölbt, etwas akanthotisch. Andeutung von Status spongoides. In der Cutis großer, dicht unter dem Papillarkörper beginnender und bis nahe an die Subcutis reichender sehr typischer Herd von Gr. a. von unregelmäßig rundlicher Form. Im Zentrum die bekannten Bindegewebsveränderungen mit relativ spärlichem Gehalt an zum Teil degenerierten Leukocyten. In der Peripherie zellreiches Gewebe, vielfach sehr deutlich in zwei Zonen, deren innere mehr den Charakter von Epithelioidzellen und Fibroblasten, deren äußere teils schmälere, teils breitere den von lymphocytären Elementen hat. In der weiteren Umgebung nur perivasculäre Infiltration. Plasmazellen außerordentlich spärlich. Elastische Fasern im Zentrum des Herdes relativ gut erhalten, aber auseinandergedrängt und vielfach zerstückelt.

3. Fall. $2^1/_2$jähriger Knabe. Mutter immer gesund gewesen, Vater geisteskrank. Ältestes Kind (4 Jahre) gesund. Pat. selbst mit $^1/_2$ Jahr Gehirnkrämpfe, mit $1^1/_2$ Jahren Lungenentzündung. Vor etwa 3 Monaten bemerkte die Mutter an beiden Unterschenkeln je eine Anschwellung, zuerst ohne Rötung, dann langsam größer und gerötet. Vor 4 Wochen *an der Brust- und Bauchhaut,* sowie am linken Daumenballen neue Herde. Von Herrn Prof. *Aron* überwiesen.

Allgemeines: Mäßig kräftig gebautes blasses Kind. Cervicaldrüsen wenig vergrößert, sonst keine Drüsenschwellung.

Brustorgane: Röntgenologisch beiderseits vereinzelte kleine Drüsen im Hilus, Lungenfelder frei, Mittelschatten nicht verbreitert. Bei Perkussion und Auscultation normaler Befund. Übrige Organe: o. B. *Pirquet und intradermo 1 : 5000, 1 : 1000, 1 : 500 negativ.* Wassermann und Sachs-Georgi negativ.

Blut: Hb 68 %, Erythrocyten 4 856 000, Leukocyten 10 800; Polynucleäre 39 %, Lymphocyten 43 %, Eosinophile 12 %, Mastzellen 1 %, Übergangszellen 5 %.

Auf dem linken Daumenballen ein etwa markstückgroßer, etwas ovalärer Herd, in dessen Circumferenz kleine, leicht erhabene, fast linsengroße, derbe, verschiebliche, auf Druck weißlich durchschimmernde, teilweise konfluierende Knötchen eingelagert sind; Zentrum etwas eingesunken. Ein zweiter charakteristischer, etwa zehnpfennigstückgroßer, leicht geröteter, oberflächlich infiltrierter, scharf abgesetzter Herd links neben dem Schwertfortsatz des Brustbeins. Ferner im rechten Hypogastrium ein ebensolcher scharf und etwas unregelmäßig begrenzter Herd. An der Vorderseite beider Tibien an der Grenze von

oberem und mittlerem Drittel etwa talergroße Rötung. In deren Bereich *tiefe, ins subcutane Gewebe reichende Infiltration*, auf der Unterlage nicht frei verschieblich, am Rande meist konfluierende, etwa erbsengroße cutane Knötchen. Keinerlei Beschwerden, keine Druckempfindlichkeit. Die Röntgenbilder beider Unterschenkel normal.

Tierversuch: Excision eines Stückchens vom Unterschenkel, Zerkleinerung in physiologischer NaCl-Lösung, Impfung zweier Meerschweinchen. Bei diesen Tuberkulin intradermo 1 : 5 wiederholt negativ. Ein Tier nach $^1/_4$ Jahr an Stallseuche gestorben. Sektion in bezug auf Tuberkulose negativ. Das zweite Tier ist noch nach $1^3/_4$ Jahren vollkommen gesund.

Die unbehandelten Herde an Brust- und Bauchhaut gingen unter Hinterlassung einer hellroten Verfärbung im Laufe von $^3/_4$ Jahren ganz zurück, fast ebenso die Herde an den Unterschenkeln. Hier entwickelten sich aber im Anschluß an die Excisionsnarben 2 typische Rezidivknötchen in Größe einer Mandel bzw. Erbse. Am Daumenherd, der mit Mesothorium (ähnlich wie bei Fall 1) behandelt worden war, hat sich das Kind verbrannt. Hier ist die Affektion bis zum Ende der Beobachtung nur teilweise zurückgegangen.

Histologischer Befund: Im oberen und mittleren Teil der Cutis nur uncharakteristische, meist unbedeutende perivasculäre Infiltration. Im untersten Teil der Cutis ein unregelmäßig rundlicher, mittelgroßer Herd, der sich nach der Cutis zu sehr scharf absetzt, andererseits in die bindegewebigen Septen des Unterhautzellgewebes übergreift. Im Zentrum und nach der Cutis zu ist das Bindegewebe hochgradig verändert. Neben einzelnen noch erhaltenen kollagenen Fasern findet sich eine fädige und leicht krümelige Masse mit mäßig zahlreichen blaßkernigen Zellen. An beiden Seiten und nach unten ist das Bindegewebe besser erhalten, reicher an Zellen besonders vom spindligen dunkelkernigen und größeren blaßkernigen Typus, weiterhin von solchen mit lymphocytärem Charakter. In den zum Teil ziemlich breiten Septen des Unterhautzellgewebes sind analoge Veränderungen vorhanden. Die Läppchen des Unterhautzellgewebes zwischen diesen Septen sind zum Teil so weit zerstört, daß nur noch eine Anzahl der Konturen der Fettzellen zu sehen sind, in anderen Fettläppchen ist reichlichere Infiltration mit blaßkernigen Zellen vorhanden, speziell um die Gefäße. Die elastischen Fasern fehlen in dem Knötchen zum größten Teil; einzelne Reste sind stark zerstückelt. Es handelt sich also um Veränderungen, welche mit dem Bilde des *Granuloma annulare* gut übereinstimmen. Auf die Lokalisation dieser Veränderungen komme ich weiter noch zu sprechen.

4. Fall. Familienanamnese o. B., ein Bruder 17jährig an Lungentuberkulose gestorben. Pat. selbst in ihrer Jugend außer Chlorose nie krank. Mit 21 Jahren Scharlach. Seit 11 Jahren mit gesundem Mann verheiratet, keine Kinder, keine Fehlgeburten. Seit beinahe 2 Jahren wegen „Magengeschwür, Gallenblasenentzündung, Nierensteinen und Dickdarmschwellung" behandelt. Seit September 1921 wegen eines nervösen Magenleidens in der hiesigen Med. Univ.-Poliklinik. Im Oktober an der Außenseite des rechten Unterschenkels mehrere „Pickel". Die Affektion wurde durch die selbst verordnete Salbe nicht beeinflußt, vielmehr die Efflorescenzen immer zahlreicher.

Allgemeines: Schlanke, kräftig gebaute, leidlich genährte Frau. Intern außer Hilusdrüsen auf dem Röntgenschirm o. B. Magenwerte 40/53.

Hautstatus: In der Hauptsache an der oberen äußeren Seite des rechten Unterschenkels hinabreichend bis zu seinem unteren Drittel, aber auch in geringer Anzahl in der weiteren Umgebung des rechten Kniegelenks zahlreiche stecknadelkopf- bis sagokorngroße, teils isoliert stehende, teils konfluierende, braunrötliche scharf umschriebene, leicht erhabene Efflorescenzen, deren Zentrum meist etwa

eingesunken erscheint. Dazwischen ebenso gefärbte, glatte Flecken. Die zentralen Partien der konfluierenden Herde leicht gefältelt, atrophisch, matt glänzend; weder Jucken noch Brennen. Lokale Mororeaktion (50 % Tuberkulinlanolin) an den Efflorescenzen negativ. *Blutbild:* Hb 68 %, Erythrocyten 4 840 000, Leukocyten 6300; Polynucleäre 73 %, Lymphocyten 24 %, Eosinophile 1 %, Mononucleäre 1%, Übergangszellen 1%. Übriger Körper und Mundschleimhaut frei.

Nach Bestrahlung der in der Kniegegend gelegenen Herde mit 6 mal je $^1/_3$ N. D., gefiltert mit $^1/_2$ mm Aluminium in 2 Serien zu je 3 Bestrahlungen, mit 14 Tagen Zwischenraum zwischen den einzelnen Bestrahlungen und einmonatigen Zwischenraum zwischen den beiden Serien die an der Innenseite des Knies gelegenen spärlichen Efflorescenzen unter Hinterlassung einer leicht gelblichbräunlichen Pigmentierung nahezu vollständig verschwunden. Die übrigen dichter gelegenen Efflorescenzen flacher, meist sogar rein makulös geworden (z. T. rötlichbraune Närbchen). Auch die unbestrahlten Stellen zeigen deutliche Besserung. Etwa 3 Wochen nach der letzten Bestrahlung an der Innenseite des rechten Unterschenkels, an der Grenze zwischen mittleren und unteren Drittel zahlreiche neue, sagokorngroße, bräunlichrote Efflorescenzen; ihr Zentrum zum großen Teil pustulös, die Pusteldecke sehr schlaff und leicht abziehbar, dem gelblichen Grunde aufliegend, teilweise sogar fehlend, so daß der scharf umschriebene, eitrig belegte Grund zutage tritt. Viele der Efflorescenzen zu kleineren mit schuppigen Auflagerungen bedeckten Herden konfluierend. Die gleichen Veränderungen in serpiginöser Anordnung an der Außenseite desselben Unterschenkels anschließend an den unteren älteren Herd. Nahezu gleichzeitig an den bestrahlten Herden teils feinlamellöse und kleien-, teils ringförmige Schuppenbildung.

Injektionen von 1 proz. Acid. arsenic.-Lösung täglich $^1/_4$—1 ccm. Nach 3 Wochen Zoster in der Kreuzbeingegend. Aussetzen der Injektionen. Aspirin, Karlsbader Salz.

Nach weiteren 4 Monaten alle Efflorescenzen in Abheilung begriffen bis auf vereinzelte rötliche, leicht schuppende, flache und mäßig derbe Knötchen, die neu entstanden sind.

Von den zuerst beschriebenen Efflorescenzen wurden drei von verschiedenen Stellen excidiert.

Histologischer Befund (*I. Excision*)*:* Epidermis über dem Knötchen leicht vorgewölbt. In der Cutis ein unregelmäßig rundlicher, scharf abgesetzter Herd. Im Zentrum in Degeneration begriffenes Bindegewebe mit mäßig zahlreichen pyknotischen Kerntrümmern. Der Randsaum im wesentlichen zusammengesetzt aus epithelioiden und fibroblastischen Elementen, an einzelnen Stellen im ganzen recht spärliche Beimischung von lymphocytären Elementen speziell nach außen zu. Nach unten ist der Zellsaum gegenüber der normalen Cutis außerordentlich unbedeutend. In der weiteren Umgebung nur uncharakteristische perivasculäre Infiltration.

II. Excision: Auch an der zweiten Excisionsstelle erscheint das Bild zunächst sehr typisch. Unterhalb des leicht erhabenen und etwas ausgeglichenen Epithels und des leicht infiltrierten Papillarkörpers das Knötchen in der oberen Hälfte der Cutis mit stark nekrotischem Zentrum, mit sehr wenig Kerntrümmern, und seitlich und nach oben der Zellsaum mit epithelioiden und fibroblastischen Elementen. Nach unten zu ist wie im vorhergehenden Präparat der Zellsaum wenig ausgesprochen, das Bindegewebe unterhalb der am stärksten degenerierten Partien noch relativ gut erhalten; am auffallendsten ist aber ein Zellstrang, welcher sich nach unten und seitlich von der nekrotischen Partie in die Cutis erstreckt. Hier ist neben gewöhnlicher perivasculärer Infiltration *ein Knötchen eingeschaltet, welches neben reichlich epithelioiden Zellen einige Riesenzellen zum Teil auch vom Langhans-*

schen Typus enthält. Es ist unzweifelhaft, daß dieses Knötchen unmittelbar zu dem Gr. a.-Wall gehört; nach innen von ihm ist das Bindegewebe zunächst noch relativ gut erhalten, bis es auch an der ihm entsprechenden Stelle des Walles in das degenerierte Zentrum übergeht.

III. Excision: Ganz anders ist die Struktur der dritten Excisionsstelle. Großer, unregelmäßig rundlicher, vom Papillarkörper bis an den unteren Rand der Cutis reichender Herd, ziemlich scharf abgesetzt, nirgends etwas von degenerativen oder nekrotischen Bindegewebsveränderungen. Vielmehr findet man ein feinfaseriges Bindegewebe mit reichlichen jungen Bindegewebszellen, spärlichen schmäleren Spindelzellen, vereinzelten lymphocytären Elementen. Die elastischen Fasern sind zum großen Teil zugrunde gegangen bis auf krümelige und zerstückte Reste, die in kleineren und größeren Gruppen liegen und an einzelnen Stellen von ein- oder mehrkörnigen Zellen aufgenommen werden. An der Peripherie dieses Herdes finden sich *zahlreichere Partien, von denen einzelne durch ihren Gehalt an Epithelioid- und Riesenzellen auffallen*; die letzteren zum Teil von dem *Langhans*schen Typus. Einzelne Epithelioidzellenknötchen sind recht scharf abgesetzt. In der weiteren Umgebung des Herdes perivasculäre Infiltration und stellenweise sehr zahlreiche Plasmazellen.

Zu den im Vorhergehenden beschriebenen Fällen zunächst nur einige allgemeinere Bemerkungen. Die ersten beiden bieten nichts Besonderes weder im klinischen noch im histologischen Bild dar. Auch der dritte war — von der noch zu besprechenden tiefen Infiltration abgesehen — klinisch und histologisch sicher. Mucin, wie es *Define* und *Rasch und Greyersen* nachweisen konnten, war in keinem unserer Fälle auffindbar (Färbung mit Kresylechtviolett, Thionin und Gram-Weigert), ebensowenig Fibrin. Von einer tuberkuloiden Struktur war beim 2. und 3. Fall nichts zu konstatieren. Auf den histologischen Befund beim 4. Fall komme ich noch zurück.

Bemerkenswert ist, daß es sich bei den 3 ersten Fällen, wie meist, um Kinder handelt. Von besonderer Wichtigkeit ist die in neuester Zeit von *Stettler* wieder auf Grund der Literatur und eines eigenen Befundes erörterte Möglichkeit *der tuberkulösen Natur des Gr. a.* Klinisch waren bei den 3 ersten Fällen sichere Zeichen von Tuberkulose nicht nachzuweisen; das Tuberkulinresultat war zweimal negativ. Es ist wichtig, festzustellen, daß die beiden jüngeren Kinder einen negativen Tuberkulinbefund hatten, der für das Fehlen von Tuberkulose relativ wertvoll ist, während die positiven Befunde bei älteren Kindern und Erwachsenen ja kaum brauchbar sind. Wenn wir dazunehmen, daß das histologische Bild in diesen Fällen in bezug auf Tuberkulose ganz negativ war, so resultiert daraus, daß meine typischen Fälle zum mindesten nicht *für* eine Beziehung des Gr. a. zur Tuberkulose sprechen.

In zweiter Linie möchte ich hinweisen auf die auffallenden *Rückbildungsverhältnisse*, die ich zum Teil in Übereinstimmung mit in der Literatur niedergelegten Bemerkungen beobachten konnte. Einmal trat nämlich in meinem dritten Fall, wie in der Krankengeschichte erwähnt, nach einer Excision ein lokales Rezidiv am Rande auf. Ähnliche

Befunde von Rezidiv der Excisionsstelle haben bereits *Liebreich, Burnier* und *Rejsek,* wie auch *A. Brun* bei einer seiner Pat. erhoben, bei der ebenfalls im Anschluß an zwei zeitlich getrennt vorgenommenen Excisionen jedesmal nach vorhergegangenem Rückgang das Gr. a. rezidivierte. Andererseits beobachteten *Arndt, Graham Little, Adamson* sowie *Grütz und Hornemann* nach der Probeexcision eine spontane Rückbildung des betreffenden Herdes ohne Rezidiv, und *Arndt* wie auch *Heyn* ein spontanes Zurückgehen auch der übrigen am Körper befindlichen Efflorescenzen. Im vorliegenden Falle sahen auch wir neben dem lokalen Rezidiv an der Excisionsstelle ein spontanes Verschwinden der übrigen Herde und im Fall 1 nach Behandlung eines Herdes mit Mesothorium das vollständige Abheilen der behandelten und der unbehandelten Herde mit nachfolgendem Rezidiv an früher normal gewesener Stelle. Ferner beschrieb *Piccardi* einen Fall, bei dem unter der Wirkung der von ihm eingeleiteten Arsenkur die Efflorescenzen vollkommen schwanden, bei dem aber noch während der Behandlung zuweilen eine neue Eruption von Efflorescenzen an der Stelle der alten auftrat, die aber dann von geringerer Intensität und Dauer waren. Ähnliches konnten *Sachs und Stettler* beobachten.

Adamson schreibt die lokale Heilwirkung nach der Excision dem Verband zu, eine Ansicht, die von *Arndt,* der Analoges auch bei Lupus erythematodes, Lichen ruber verruosus und — wie viele andere — auch bei den Verrucae vulgares beobachtete und eine Erklärung nicht gibt, abgelehnt wird. *Brun* hält es für wahrscheinlicher, daß der durch die Excision gesetzte Entzündungsreiz die Heilung in die Wege leitet.

Das Gr. a. kann unzweifelhaft auch spontan heilen (cf. *Liebreich, Halle, Klausner, Rasch* und *Greyersen*), es kann auch trotz Probeexcision fortbestehen. Trotzdem sind die erwähnten Fälle und auch die von mir beobachteten Heilungen der nicht bestrahlten Efflorescenzen (zum Teil Fall 3, oder ganz Fall 1) so auffallend, daß man an eine kausale Beziehung zwischen der partiellen Behandlung und der Heilung denken muß. Eine bestimmte Erklärung ist hier ebensowenig wie bei dem analogen Vorkommnis bei den Warzen (siehe oben) zu geben. Ich verweise in dieser Beziehung auf die Bemerkungen *Delbancos* und *Halberstaedters.*

An dritter Stelle möchte ich besonders betonen das atypische Verhalten meines 3. Falles. Schon klinisch war die *tiefe Einlagerung der Knoten* auffallend. Im Prinzip waren die Gewebsveränderungen im Unterhautzellgewebe denen in der Cutis gleichzusetzen. Ich habe über die Beteiligung des Unterhautzellgewebes in der Literatur nur 3 Bemerkungen gefunden. Einmal bei *Gray,* der bei einem sonst anscheinend gesunden 4jährigen Kinde multiple, bis in die Subcutis reichende Herde fand, zweitens bei *Carol,* der einen Fall beschrieb, bei dem mikroskopisch in

Cutis und Subcutis Infiltrate mit umschriebenen Nekroseherdchen, umgeben von typischen epithelioiden Zellen und einigen Riesenzellen, aber nicht vom *Langhans*schen oder *Sternberg*schen Typus, nachzuweisen waren. Schließlich beschrieben *Hudelo, Civatte* und *Rabut* einen Fall, bei dem histologisch — neben den bekannten Veränderungen — um ein Fettläppchen ein Epithelioidzelleninfiltrat mit falschen Riesenzellen gefunden wurde. Auffallend tief infiltriert waren auch die Knoten in dem von *Liebreich* unter Nr. 6 publizierten Fall *Jadassohns*. Dieser Fall war aber auch sonst in mancher Richtung atypisch.

Klinisch ist (das können wir wohl schon mit Bestimmtheit sagen) eine Beteiligung des Unterhautzellgewebes außerordentlich selten. Ob tiefere Excisionen häufigere Veränderungen ergeben würden, die sich nur histologisch manifestieren, muß dahingestellt bleiben. Jedenfalls besteht eine auffallende Prädilektion der Erkrankung für das cutane Gewebe. Worin einerseits diese, andererseits das vereinzelte Vorkommen schon makroskopischer Subcutis-Beteiligung begründet ist, das entzieht sich — wie die meisten Lokalisationsfragen der Dermatologie — unserer Beurteilung.

In vierter Linie möchte ich auf die von uns erzielten relativ günstigen Erfolge der Mesothoriumbestrahlung (cf. *Jadassohn*, *Volk*) hinweisen.

Etwas eingehender muß ich mich mit einer Erörterung unseres Falles 4 beschäftigen, welchem wegen der Frage der Beziehungen des *Lichen ruber planus* und des Gr. a. eine gewisse prinzipielle Bedeutung zukommt.

Klinisch entsprach dieser Fall — so atypisch er auch nach verschiedenen Richtungen war — doch am ehesten dem Lichen ruber planus; eine andere Diagnose konnte kaum in Frage kommen. Histologisch war in dem ersten Stück der Befund so typisch, daß man an der Diagnose Gr. a. nicht gezweifelt hätte, an welche wiederum klinisch kaum hätte gedacht werden können. Im zweiten Stück war zwar ebenfalls die Struktur sehr charakteristisch, hier aber fand sich am Rand ein unzweifelhaft *tuberkuloides Knötchen*. Dieser Befund kann die histologische Diagnose auf Granuloma annulare natürlich zweifelhaft machen, trotzdem *Stettler*, *Wichmann* sowie *Gougerot* und *Bonnin* ihn einmal erhoben haben und auch *Dalla Favera* (Fall 3) in dem den Herd umgebenden Granulationsgewebe neben anderen Zelltypen Riesenzellen mit zahlreichen, an der Peripherie angeordneten Kernen, sowie junge Bindegewebszellen mit vesiculösen, hellen, epithelioiden Kernen gesehen hat. Besonders auffallend ist der Befund im dritten Stück. Da ist weder eine Ähnlichkeit mit Lichen ruber planus noch mit Granuloma annulare vorhanden; aber es liegt doch wohl die Möglichkeit nahe, daß es sich hier um ein Reparationsstadium handelt, so daß an die Stelle der Bindegewebsdegeneration schon junges Bindegewebe

getreten wäre. Am Rand sind auch hier tuberkuloide Formationen konstatiert. Form und Lokalisation des Knötchens sprechen natürlich viel mehr für Gr. a. als für Lichen ruber planus.

Neubildung in der Umgebung der nekrotischen Herde, in Form von dichtem, faserigem, an Bindegewebszellen reichem Bindegewebe, beobachtete bereits *Della Favera*, *Wichmann*, wie auch neuerdings *Grütz und Hornemann*, die eine fibroblastische Regeneration der zentralen nekrotischen Partien durch kernreiches, neu gebildetes Bindegewebe nachweisen konnten.

Die *tuberkuloide* Struktur in unserem 4., an sich ja *atypischen* Falle wird man natürlich für die Erörterung über die tuberkulöse Natur des Gr. a. nicht weiter verwerten können.

Was *die Beziehung zwischen Lichen ruber planus und Gr. a.* angeht, so haben zwar in der Literatur differentialdiagnostische Erörterungen über diese beiden Krankheiten eine Rolle gespielt (cf. *Liebreich* S. 189); die dort zitierten Autoren sind aber darüber einig, daß sie „nichts miteinander zu tun haben". Nur *Liebreich* hat in dem aus der Berner Klinik publizierten Fall neben klinisch typischem Lichen ruber planus (auch der Schleimhaut) und neben auch histologisch diesem entsprechenden Bildern weiße, auch histologisch am ehesten an Gr. a. erinnernde Knötchen, ja auch, wenigstens klinisch, Übergänge zwischen beiden gesehen.

Zu diesem bisher einzig dastehenden Fall ist dann in jüngster Zeit ein von *Martinotti* publizierter gekommen, über den ich ganz kurz berichten möchte.

25jährige Pat.; vor 7 Monaten ohne subjektive Erscheinungen Beginn mit minimalen, weißlichen Erhabenheiten, die allmählich größer wurden, sich vermehrten und teilweise konfluierten. Lokalisation: Handrücken, Dorsalseite einzelner Finger und unteres Drittel beider Unterarme. Efflorescenzen von Punktbis Talergröße, scharf umschrieben, von unregelmäßiger Form, einige mit zackigen Rändern, erhaben, teils flach, teils halbkugelig, oberflächlich derb infiltriert. An den größten Herden Einsenkung im sich rosa verfärbenden Zentrum. Wassermann- und Tuberkulin-Reaktion negaitv. Unter Behandlung mit einer Teer-Ichthyol-Resorcin-Salicylsalbe Abheilung der Herde mit Pigmentierung.

Histologischer Befund: Epidermis an einigen Stellen verdünnt, Retezapfen zugespitzt. Stratum lucidum und granulosum teilweise verbreitert, Stratum spinosum im wesentlichen normal. Unter der Epidermis hier und da Pigmentzellen und vereinzelt kleine Herde polymorphkerniger Leukocyten. Diffuses Infiltrat im Stratum papillare, das zum Teil in das Stratum reticulare übergreift. Gefäße in diesem Bezirk obliteriert, in der Umgebung des Herdes mit Proliferation der Intima. Das Infiltrat besteht aus Fibroblasten mit großen, vakuolisierten Kernen (epithelioidzellenähnlich), jungen Bindegewebszellen mit unregelmäßigen, dunkelgefärbten Kernen, kleinen Lymphocyten und spärlichen Plasmazellen. Mast-, eosinophile und Riesenzellen fehlen. Das elastische Gewebe normal.

Dieser Fall ist also ebenfalls klinisch atypisch. Histologisch möchte ihn *Martinotti* — und zwar ganz mit Recht — eher zum Lichen ruber

planus stellen; zum Gr. a. paßt seine mikroskopische Struktur gar nicht. *Martinotti* will den Fall als eigene Krankheit „*Akrodermatitis alba papulosa et nodularis*“ oder auch *Lichen albus*, aber nicht in dem Sinne von *v. Zumbusch*, sondern mit dem Begriff einer wirklichen papulösen Erkrankung, die keine Neigung zu sklerodermatischen oder atrophischen Veränderungen zeigt“, hinstellen, gibt aber Beziehungen zum Gr. a. und zu den lichenoiden Erkrankungen, insbesondere zum Lichen ruber planus, zu.

Man kann gewiß nicht darüber streiten, ob man einen atypischen Fall gar nicht rubrizieren oder ob man ihn mit schon bekannten Krankheiten zusammenbringen soll, um eventuell den Atypienkreis dieser zu erweitern und Beziehungen zwischen ihnen aufzudecken oder wenigstens deren Kenntnis anzubahnen.

Im letzteren Sinne aber möchte ich doch die eventuelle Bedeutung der 3 hier in Frage kommenden Fälle besonders betonen, die sich meines Erachtens in auffallender Weise ergänzen:

Martinotti: Klinisch relativ ähnlich dem Gr. a., histologisch dem Lichen ruber planus.

Mein Fall: Klinisch ähnlich dem Lichen ruber planus, histologisch dem Gr. a.

Liebreich: Klinisch und histologisch Kombination und Übergänge von mehr oder weniger typischen Efflorescenzen beider Krankheiten.

Liebreich hatte neben der Möglichkeit einer zufälligen Koinzidenz eines atypischen, am meisten an Gr. a. erinnernden Exanthems mit Lichen ruber planus die Alternative gestellt: „Entweder der Lichen ruber planus hat neben seinen schon bekannten Atypien auch noch eine in weißen, dem Gr. a. klinisch und histologisch ähnlichen Knötchen bestehende Form; oder: das Gr. a. ist eine in der überwiegenden Mehrzahl dieser Fälle durch klinische und histologische Eigentümlichkeiten wohl charakterisierte Abart des Lichen planus, die aber in einzelnen Fällen durch Übergangs- und Kombinationsbilder mit den typischen Veränderungen verknüpft ist.“

Es bleibt aber speziell mit Rücksicht auf den Fall *Martinottis* die Möglichkeit, daß es noch eine dritte Krankheit gibt, welche rein morphologisch zwischen den beiden steht.

Nur die Sammlung weiteren Materials von solchen augenscheinlich sehr seltenen Fällen kann uns in der Beantwortung dieser Frage weiterbringen, deren definitive Erledigung wohl erst die Erkenntnis ihrer Ätiologie bringen wird.

Zusammenfassung:

Beschreibung dreier Fälle von Granuloma annulare, von denen einer neben dem in der Cutis gelegenen typischen Herd klinisch und

histologisch auch in der Subcutis nachweisbare Veränderungen zeigte, die auf Grund ihres histologischen Baues als zum Krankheitsbild des Gr. a. gehörig gedeutet werden dürfen.

Ein 4. Fall, der am ehesten klinisch als Lichen ruber planus, histologisch als Granuloma annulare anzusprechen war, gab Veranlassung, die verwandtschaftlichen Beziehungen dieser beiden Krankheiten zueinander in klinisch morphologischer und histopathologischer Hinsicht an der Hand von weiteren zwei in der Literatur beschriebenen zugehörigen Fällen näher zu beleuchten. Irgendwelche deutliche Beziehungen zur Tuberkulose waren nicht aufzufinden. Tuberkulöse Struktur fand sich nur in dem atypischen Fall.

Literatur.

Ausführliche Literaturangaben sind zu finden bei: *Liebreich*, Arch. f. Dermatol. u. Syphilis **123**, 180–204. 1916. — *Brun*, Arch. f. Dermatol. u. Syphilis **135**, **117** bis 132. 1921. Nur die in diesen Arbeiten und bei *Stettler* (siehe unten) nicht angegebene neuere Literatur sei hier angeführt. — [1]) *Arndt*, Erythema elevatum. Zentralbl. f. Haut- u. Geschlechtskrankh. **2**, 155. 1921. — [2]) *Arndt*, Zentralbl. f. Haut- u. Geschlechtskrankh. **8**, Heft 8, S. 377. 1923. — [3]) *Arndt*, Klin. Wochenschr. 1922, Nr. 43, S. 2163. — [4]) *Bettmann*, Klin. Wochenschr. 1922, Nr. 8, S. 398. — [5]) *Bothe*, Zentralbl. f. Haut- u. Geschlechtskrankh. **7**, Heft 6, S. 306. 1923. — [6]) *Burnier* et *Rejsek*, Bull. de la soc. franc. de dermatol. et de syphiligr. 1922, Nr. 5, S. 218–222. — [7]) *Carol, W. L. L.*, Zentralbl. f. Haut- u. Geschlechtskrankh. **9**. 42. 1923. — [8]) *Carol, W. L. L.*, Zentralbl. f. Haut- u. Geschlechtskrankh. **9**. 42. 1923. — [9]) *Danel*, Granulome annulaire rétro-auriculaire. Bull. de la soc. franc. de dermatol. et de syphiligr. 1922, Nr. 6, S. 292–293. — [10]) *Delbanco*, Verschwinden der Warzen beider Hände nach Röntgenbestrahlung einer Hand. Dermatol. Wochenschr. 1912, Nr. 50, S. 1524. — [11]) *Dübendorfer*, Schweiz. med. Wochenschr. **52**, Nr. 22, S. 574. — [12]) *Frühwald*, Erythema elevatum. Dermatol. Wochenschr. **63**, 995–1001, 1916. — [13]) *Galewsky*, Beitrag zur Kenntnis der multiplen Keloide. Arch. f. Dermatol. u. Syphilis **129**, 491–497. 1921. — [14]) *Grütz*, Zentralbl. f. Haut- u. Geschlechtskrankh. **4**, 446. 1922. — [15]) *Grütz* und *Hornemann*. Arch. f. Dermatol. u. Syphilis **136**, 1–11. 1921. — [16]) *Halberstaedter*, Verschwinden sämtlicher Warzen nach Röntgenbehandlung einer kleinen Anzahl derselben. Dermatol. Wochenschr. 1912, Nr. 50, S. 1522. — [17]) *Heyn*, Zentralbl. f. Haut- u. Geschlechtskrankh. **5**, 277. 1922 und **6**, 66. 1923. — [18]) *Kenedy*, Arch. f. Dermatol. u. Syphilis **140**, 70. 1922. — [19]) *Leiner*, Wien. med. Wochenschr. **73**, Nr. 5, S. 260. 1923. Ref. Zentralbl. f. Haut- u. Geschlechtskrankh. **8**, Heft 3, S. 137. 1923. — [20]) *Martinotti*, Forme atipiche di gr. a. dermatosi affini XVII. rinn. d. soc. ital. di dermatol. e sifilogr., Bologna **6**, 5–7. 1920, S. 229–236. 1921; ref. Zentralbl. f. Haut- u. Geschlechtskrankh. **5**, 389. 1922. — [21]) *Ornstein*, Zentralbl. f. Haut- u. Geschlechtskrankh. **4**, 325. 1922. — [22]) *Ornstein*, Berl. klin. Wochenschr. **58**, Nr. 51, S. 1513. 1921. — [23]) *Pinkus*, Zentralbl. f. Haut- u. Geschlechtskrankh. **7**, Heft 6, S. 303. 1923. — [24]) *Poehlmann*, Zentralbl. f. Haut- u. Geschlechtskrankh. **1**, 397. 1921. — [25]) *Pontoppidan*, Zentralbl. f. Haut- u. Geschlechtskrankh. **8**, Heft 1/2, S. 44. 1923. — [26]) *Stettler*, Arch. f. Dermatol. u. Syphilis **132**, 314–328. 1921. — [27]) *Stettler*, Schweiz. med. Wochenschrift **51**, Nr. 6, S. 138–139. 1921.

(Aus der Abteilung für Hautkrankheiten der Graf Albert Apponyi-Poliklinik in Budapest [Vorstand: Prof. Dr. *Ludwig Török*].)

Klinische und experimentelle Beiträge zur Kenntnis der Rolle der Überempfindlichkeit bei der Entstehung der Hautentzündung.

Von

Dr. Emerich Lehner und Dr. Edmund Rajka.

(Eingegangen am 7. August 1923.)

In der letzten Zeit hatten wir auf unserer Abteilung Gelegenheit, mehrere Fälle von Hautentzündung zu beobachten, bei deren Entstehung die Überempfindlichkeit der Haut eine wichtige Rolle spielte.

Von diesen sind 4 Fälle durch die Anwendung eines Haarfärbemittels entstanden, welches aus einer Mischung einer 3 proz. H_2O_2-Lösung und einer mit Natriumsulfit vermengten Lösung von Metol (Monomethylparamidophenolsulfat) und Rodinal (Paramidophenolchlorhydrat) in Alkohol bestand.

1. Fall. W. S., 57 jährige Frau. 24 St. nach dem ersten Gebrauch des Haarfärbemittels entstand eine Entzündung der Haut.

St. pr.: 15. II. 1923. Die Kopfhaut, das Gesicht, der Hals und die Haut des Brustkorbes bis zur Mitte des Sternums, ferner das untere Drittel der Unterarme ist diffus gerötet, ödematös und von zahlreichen hirsekorngroßen, hyperämischen, stellenweise follikulären Knötchen und mit klarem Serum gefüllten Bläschen bedeckt. Hinter den Ohren ist starkes Nässen bemerkbar. Der Prozeß heilte unter antiphlogistischer Behandlung am 20. II.

21. II. Mit beiden Bestandteilen des Haarfärbemittels wird in der laut der Gebrauchsanweisung erforderlichen Mischung der linke Oberschenkel 5 cm lang und 1 cm breit bestrichen. Verband.

22. II. Die bestrichene Fläche und deren Umgebung ist auf einem 5 cm großen Radius stark hyperämisch, ödematös, von zahlreichen winzigen, serösen Bläschen bedeckt. An den im Beginn erkrankt gewesenen, doch bereits ausgeheilten Stellen, besónders auf der Brust und Kopfhaut, entstanden zahlreiche frische, entzündliche Knötchen und Bläschen. Hinter dem Ohre erneutes Nässen. Kontrollen fielen negativ aus.

24. II. Sämtliche Entzündungserscheinungen sind abgeheilt. Hellergroßes, scarifiziertes Gebiet am linken Oberarm wird mit einer verdünnten Lösung (1 : 100) des Mittels betupft.

25. II. Es entstand eine die scarifizierte Stelle um 2 cm überschreitende starke Hyperämie und Ödem. Kontrolle: negativ.

28. II. 0,05—0,05 ccm von der auf 1 : 50 verdünnten Lösung werden am linken Oberarm intracutan injiziert.

1. III. Starke Lokalreaktion. An beiden intracutanen Injektionsstellen entstand je ein bohnengroßer, stark gedunsener, roter Knoten. Kontrolle negativ. Am Kopf, im Gesicht und an der Brust entwickelten sich zahlreiche frische Knötchen

und Bläschen. Diejenige Stelle am linken Oberschenkel, die wir am 21. II. bestrichen hatten, ist abermals entzündet.

11. III. Wir applizieren nur die H_2O_2-Lösung intracutan. Die Reaktion ist negativ.

13. III. Der Farbstoff ohne H_2O_2 wird intracutan injiziert (0,05 ccm). 6 Stunden nach der Injektion steigt unter Frösteln, Kopfschmerzen und Übelkeitsgefühl die Temperatur auf 38°.[1])

14. III. Die Lokalreaktion ist hochgradig. An der Injektionsstelle befindet sich eine linsengroße Blase, unter welcher geringfügige Hautnekrose sichtbar ist. Zu gleicher Zeit entstand eine heftige Herdreaktion; an den vorher entzündet gewesenen Stellen flammt der bereits abgelaufene Entzündungsprozeß neuerdings auf. Nicht nur im Gesicht, auf der behaarten Kopfhaut und an der Brust, sondern auch an der experimentell entzündlich gemachten Stelle (linker Oberschenkel) entstanden zahlreiche entzündete Knötchen und Bläschen. Die Stellen der früheren intracutanen Injektionen flammten deutlich auf.

Seither entstehen immer neue und neuere Entzündungsherde und Bläschen an den vorher entzündet gewesenen Stellen. Der Aussage der Patientin gemäß soll ihre Haut seit der letzten Injektion auch an bisher nicht entzündeten empfindlich geworden sein: Waschen oder die Beschäftigung mit Wasser löst auf bisher gesunden Hautstellen eine Entzündung aus. Die Überempfindlichkeit ihrer Haut gegenüber chemischen Substanzen beweist auch der Umstand, daß die *v. Gröer-Hecht*sche Reaktion seit der letzten intracutanen Injektion eine gesteigerte und länger währende war, als vor der Injektion. Die Überempfindlichkeit der Haut und das Auftreten neuer Herdreaktionen beobachteten wir so lange, bis der Stoff aus der intracutanen Injektionsstelle nicht vollends resorbiert war. Seit dem vollständigen Verschwinden des schwarzen Haarfarbstoffes aus dem intracutanen Depot am 28. III. fühlt sich die Kranke gesund.

Zur passiven Übertragung der Überempfindlichkeit stellten wir einige Versuche an: 1. Tierversuch. 2 ccm Krankenserum und 24 Stunden später 1 ccm Haarfarbstoff wurden einem Meerschweinchen intraperitoneal injiziert. Sowohl bei diesem als bei der Kontrolle war die Reaktion negativ.

2. Die Übertragung der Überempfindlichkeit mittels Krankenserums auf die menschliche Haut nach der Methode von *Prausnitz-Küstner* ergab gleichfalls ein negatives Resultat.

2. Fall. Bei M. J., einer 45 jährigen Frau, trat die Entzündung 1—2 Tage nach dem erstmaligen Gebrauch des Haarfärbemittels auf.

St. pr.: 23. IV. 1923. Das Gesicht, die Stirne, der Hals sind diffus hyperämisch und ödematös, an einzelnen Stellen Schuppung, an anderen mit klarem Serum gefüllte, hirsekorngroße Bläschen sichtbar. Einzelne Bläschen sind zu Krusten eingetrocknet.

Der linke Oberschenkel wird mit dem Haarfarbstoff an einer 5 cm langen und 1 cm breiten Stelle bestrichen. Nach 24 Stunden ist die bestrichene Fläche schwach hyperämisch und juckt etwas. Nach 48 Stunden entstand auf dem bestrichenen Gebiet eine starke ekzematiforme Entzündung.

26. IV. 0,05 ccm des Farbstoffes werden am rechten Oberarm intracutan injiziert. Nach 8 Stunden steigt unter Frösteln, Übelkeit und Kopfschmerzen die Temperatur auf 38°.

27. IV. An der Injektionsstelle entstand an einer 6—6 cm großen Stelle Hyperämie und Ödem, nebst einigen stecknadelkopfgroßen Bläschen. Am Kopf und am

---

[1]) In *allen* weiteren Versuchen wurde hiernach der Farbstoff ohne Zusatz von H_2O_2 verwendet.

Hals ist die entzündliche Veränderung lebhafter gerötet und juckt intensiver. Die *v. Gröer-Hecht*sche Reaktion ist nach der intracutanen Injektion gesteigert.

3. Fall. H. G., 45jährige Frau, gebrauchte das Haarfärbemittel seit 2 Jahren und vertrug es anstandslos, bis nach der vorletzten Applikation an der Kopfhaut eine geringgradige Entzündung auftrat, welche rasch verging. Vor einigen Tagen färbte sie sich neuerdings ihr Haar, wonach ihr Gesicht stark anzuschwellen begann.

St. pr.: 8. V. 1923. Das Gesicht ist hauptsächlich in der Umgebung der Augen- und Ohrengegend sehr stark hyperämisch und ödematös. Das Ödem der Augenlider ist so hochgradig, daß die Augen vollkommen verschwollen waren und die Kranke die Lider kaum bewegen konnte. Die Kopfhaut ist diffus hyperämisch, auf derselben befinden sich zahlreiche hirsekorngroße, teilweise zu Borken eingetrocknete Bläschen. In der Gegend hinter dem Ohre sind zahlreiche, mit klarem Serum gefüllte Bläschen sichtbar.

9. V. 0,05 ccm des Farbstoffes werden in den Oberarm intracutan injiziert und ein 2 cm großer, mit dem Farbstoff imbibierter Gazestreifen auf 24 Stunden auf den rechten Oberschenkel gelegt. Nachmittags trat geringes Unwohlsein und Kopfschmerz auf, kein Fieber.

11. V. An der Stelle der intracutanen Injektion entstand eine linsengroße Blase, unter welcher geringfügige Hautnekrose zu bemerken war, die Umgebung ist im Kreise von 6—6 cm hyperämisch und ödematös. Am Oberschenkel ist die Haut auf Handtellergröße hyperämisch und ödematös, von zahlreichen Bläschen besät. Die Reaktion am Schenkel war nach 72 Stunden am ausgesprochensten. Kontrollen fielen negativ aus. Die Herdreaktion manifestierte sich in starkem Jucken und Brennen und in der Rötung der alten Herde.

14. V. Die intracutane Injektion und die Applikation auf die Haut wird mit den gesonderten Bestandteilen des Färbemittels (Metol und Rodinal) wiederholt.

Nach 24 Stunden ist an Stelle der Metolinjektion kronengroße starke Hyperämie und Ödem sichtbar, mit geringfügiger zentraler Nekrose, an Stelle des Rodinals hellergroße Hyperämie ohne Nekrose. An der Stelle, welche durch einen mit Metol imbibierten Gazestreifen bedeckt war, entstand eine mächtige Entzündung: wo der Streifen aufgelegen, bildete sich eine nußgroße, mit Serum gefüllte Blase, in deren Umgebung die Haut der ganzen Streckseite des Oberschenkels hochgradig hyperämisch und ödematös geworden und von hirsekorngroßen, serösen Bläschen bedeckt ist. Die Rodinalreaktion war geringer: es entstand bloß eine kronengroße Hyperämie und Ödem. Am Nachmittage des Applikationstages hatte die Kranke heftige Kopfschmerzen, fühlte sich unwohl und ihr ganzer Körper juckte stark. Fieber trat nicht auf.

Der Versuch der passiven Übertragung der Überempfindlichkeit auf das Tier fiel negativ aus. Bei der Übertragung auf Menschen gingen wir folgendermaßen vor: Von den entzündet gewesenen Stellen wurden nach Ablauf der stärkeren Entzündungserscheinungen Schuppen abgeschabt, nach der Methode von *Leeuwen* und *Bien* ein Extrakt verfertigt, von welchem je 0,1 ccm in die Haut dreier, nicht empfindlicher Individuen intracutan injiziert wurde. Nach 48 Stunden spritzten wir in dieselben Injektionsstellen je 0,05 ccm des Haarfärbemittels ein. Die Reaktion war hier und auch bei den Kontrollen negativ.

4. Fall. W. S., 63jähriger Beamter, färbte sich vor 6—7 Wochen das Haar, worauf am nächsten Tag eine Entzündung am Kopf entstand, welche in 12 Tagen unter Umschlägen heilte. Vor einer Woche färbte er mit demselben Farbstoff seinen Bart, worauf am nächsten Tag die Lippen stark entzündet wurden. Seine Tochter benützt dasselbe Färbemittel seit Jahren ohne Schaden.

St. pr.: 17. VII. 1923. An der Oberlippe, an der Stelle des Bartes sind auf stark hyperämischer und ödematöser Basis zahlreiche Bläschen zu sehen, welche

größtenteils miteinander verschmolzen und zu gelben eitrigen Krusten eingetrocknet sind. Die Entzündung geht auf die Unterlippe, das Kinn und die Wangen über. An der Kopfhaut einige entzündliche Knötchen und Krusten als Reste eingetrockneter Bläschen.

Die Haut des Rückens wird auf unversehrter, auf scarifizierter und auf mit Novocain anästhesierter Stelle mit dem Farbstoff bestrichen, auf den linken Oberarm wird ein mit dem Farbstoff imbibierter Gazestreifen gelegt und mit Schutzverband versehen.

18. VII. An allen Stellen entwickelte sich eine gleich große, stark hyperämische, ödematöse Entzündung, welche die bestrichenen Stellen etwas überschreitet und zahlreiche nadelstichgroße klare Bläschen hervorgebracht hat. Keine Herd- und Allgemeinreaktion.

19. VII. Nach 48 Stunden war die Entzündung überall viel ausgesprochener: die Bläschen wurden hirsekorn-erbsengroß, ein Teil von ihnen war geplatzt und näßte stark, am stärksten war sie an der Stelle des Gazestreifens entwickelt, die kleineren waren klar, die größeren getrübt, in letzteren setzte sich das trübe Exsudat hypopionartig.

0,05 ccm wird am rechten Arm intracutan injiziert. Denselben Abend verspürte der Kranke Mattigkeit, hatte heftige Kopfschmerzen und Jucken an den entzündeten Stellen.

20. VII. An der Injektionsstelle hellergroße Hyperämie, Ödem mit zentraler Nekrose und Bläschenbildung.

Die Überempfindlichkeit-Übertragungsversuche mit den Bläschendecken und Schuppen des entzündlichen Gebietes nach der Methode von *Leeuwen* und *Bien* ergaben sowohl in betreff der Sofort- wie der Spätreaktion negative Resultate.

5. Fall. D. M., 19jähriges Mädchen, gebrauchte eine Gesichtscreme. Nach 4wöchentlicher Anwendung entstand im Gesichte eine Entzündung.

St. pr.: 15. I. 1923. Das Gesicht ist diffus gerötet, geschwollen, stellenweise, hauptsächlich in der Gegend vor den Ohren und an der Stirne ist Nässen und Borkenbildung bemerkbar.

16. I. Ein erbsengroßes Stück der fraglichen Gesichtscreme wird in die Haut des rechten Unterschenkels eingerieben und mit einem Schutzverband versehen.

17. I. Die Haut der eingeriebenen Stelle ist lebhaft gerötet geschwollen, auf derselben sind einige mit Serum gefüllte Bläschen sichtbar. Kontrolle negativ. Unsere Annahme, daß die Creme Hg enthalte und daß unsere Kranke gegen Hg überempfindlich sei, beweisen folgende Versuche.

20. I. Der rechte Oberschenkel wird in einer Länge von 5 cm und einer Breite von 2 cm mit Hg-Salicylat eingerieben und unter Verband gehalten.

21. I. Die eingeriebene Stelle ist diffus gerötet, geschwollen und von einzelnen hirsekorngroßen Knötchen bedeckt. Kontrolle negativ. Nach 48 Stunden ist die Reaktion deutlicher, auf der entzündeten Stelle sind zahlreiche hirsekorngroße klare Bläschen sichtbar.

24. I. Ein mit grauer Hg-Salbe eingeschmierter Gazestreifen wird auf den linken Oberschenkel gelegt und mit Schutzverband versehen.

25. I. Unter dem Gazestreifen bildete sich eine mit klarem Serum gefüllte Blase von 2 cm im Durchmesser. Die Umgebung ist lebhaft gerötet und mit zahlreichen stecknadelkopf-hanfkorngroßen klaren Bläschen bedeckt; bei der Kontrolle war an der Stelle der Applikation nur eine ganz mäßige Hyperämie sichtbar.

Am 24. I. wurde 5 ccm Krankenserum einer nicht empfindlichen Kontrollperson intravenös injiziert. Nach 24, 48 und 72 Stunden wurde die Haut derselben mit Hg-Salicylat, 2% Sublimat und graue Salbe eingerieben, es entstand aber keine Reaktion.

26. I. 3 ccm Patientenserum wird einem Meerschweinchen intraperitoneal injiziert. Am 26., 27. und 30. I. erhielt dasselbe sowie das Kontrollschweinchen je 0,2 ccm einer 2 proz. Sublimatlösung intracutan. Das Resultat war ein negatives.

6. Fall. G. M., 22jähriges Mädchen, schmierte vor 3 Tagen das erstemal ihr Gesicht und den Oberkörper mit einer Salbe ein, worauf den nächsten Tag eine starke Entzündung entstand.

St. pr.: 1. III. 1923. Im Gesichte, am Hals, auf der Brust und den Oberarmen ist die Haut auf heller- bis handtellergroßen Stellen lebhaft gerötet, stark gedunsen und mit einigen hirsekorngroßen Bläschen bedeckt.

2. III. Unsere Annahme, daß die Salbe quecksilberhaltig und die Kranke gegenüber Hg überempfindlich sei, bestätigte folgendes Experiment: Die Haut des linken Unterschenkels wird an einer 5 cm langen und 2 cm breiten Stelle mit 2% Sublimat bestrichen.

3. III. Die bestrichene Stelle ist lebhaft gerötet, geschwollen, juckt stark und ist etwa 10 cm lang und 5 cm breit.

Auf der Brust, am Hals sind zahlreiche hirsekorngroße, hyperämisch-ödematöse Knötchen und Bläschen entstanden. Der entzündliche Prozeß ist deutlich aufgeflackert. Kontrolle negativ.

7. Fall. Sz. P., 41jähriger Schneider. Nach Tragen eines Strohhutes, welcher mit imprägniertem Papierstoff gefüttert war, durch etliche Stunden begann seine Stirne und Schläfengegend stark zu jucken; am nächsten Tag bemerkte er einen roten Streifen, welcher zu nässen anfing.

St. pr.: 5. VI. 1923. Auf der Stirne, Schläfengegend und am Hinterhaupt, an den Stellen, wo der Hut die Haut drückte, ist eine hyperämische, schwach ödematöse Entzündung, mit zahlreichen, nadelstichgroßen, klaren, zum Teil vereiterten Bläschen bemerkbar, welch letztere stellenweise zu Krüstchen eingetrocknet sind. Ein mit dem wässerigen und alkoholischen Extrakt des Lederbesatzes benetzter Gazestreifen sowie ein Stückchen des trockenen Leders werden auf die Haut des rechten Oberschenkels gelegt und auf 24 Stunden mit Schutzverband versehen.

6. VI. An der Stelle des alkoholischen Extraktes entstand eine schwach hyperämische, ödematöse Entzündung. Kontrollen blieben negativ. Verband wird abgenommen. Von beiden Extrakten werden je 0,05 ccm intracutan in den Oberschenkel injiziert.

7. VI. An der Stelle des alkoholischen Gazestreifens entwickelte sich nach 48 Stunden eine lebhaftere Reaktion: sehr starke Hyperämie und Ödem, mit zahlreichen stecknadelkopfgroßen klaren Bläschen. An der Stelle des trockenen Lederstückchens ist dieselbe Reaktion zu sehen, nur in geringerem Maße. Der wässerige Extrakt rief keine Reaktion hervor. An der Stelle der intracutanen Injektionen entstand kronengroße starke Hyperämie und Ödem. Herd- und Allgemeinreaktion: keine. Sämtliche Kontrollen blieben negativ.

Die *v. Gröer-Hecht*sche Reaktion zeigte vor der „funktionellen" Prüfung einen verlängerten Verlauf (Typus der Ekzematiker), während der Dauer der allergischen Reaktionen war die GHR. noch gesteigerter.

Aus Schuppen, welche aus dem entzündeten Gebiet stammen, wurde ein Extrakt verfertigt und je 0,3 ccm 3 nicht empfindlichen Personen in die Haut des Unterarmes intracutan injiziert. Nach 48 Stunden wurde in dieselben Hautstellen eine schwach alkoholische Lösung des Lederbesatzes (je 0,05 ccm) injiziert. Sowohl die Sofortreaktion wie die Spätreaktion nach 24—96 Stunden war negativ.

Versuche an Meerschweinchen nach vorheriger Sensibilisierung mit Schuppenextrakt des Kranken (1—1 ccm intraperitoneal) und nach 24—96 Stunden gegebener intracutaner bzw. intraperitonealer Injektion des wässerig-alkoholischen Lederbesatzauszuges fielen negativ aus.

8. Fall. H. M., 41 jährige Köchin, bemerkte vor einem Monat stark juckende rote Flecken zunächst in der Ellbogengegend, später am ganzen Körper. Seit etwa 4 Jahren nimmt sie oft Aspirin ein.

St. pr.: 17. IV. 1923. An beiden Armen, besonders auf der Streckseite, des weiteren am Stamm und in der Bauchgegend, besonders aber auf den Schultern und in den Achselhöhlen sind heller- bis kronengroße hyperämische Flecken mit scharfen Rändern sichtbar, deren Mitte vollkommen blaß war. Ein Teil der Herde ist miteinander verschmolzen und zeigt eine serpiginöse Zeichnung. Einzelne Herde sind urticariaartig.

23. IV. 0,05—0,05 ccm einer gesättigten wässerigen Aspirinlösung werden intracutan in den rechten Oberarm injiziert, eine kleine scarifizierte Hautstelle am linken Oberarm wird mit alkoholischer Aspirinlösung betupft und mit Schutzverband versehen.

24. IV. Einige Stunden nach den Injektionen entstand in Begleitung von Unwohlsein und Mattigkeit heftiger Kopfschmerz, zu welchem sich Schüttelfrost und Hitzegefühl gesellten, wobei die Temperatur auf 39° stieg. Die gesamte Körperhaut juckte und brannte. Es entstanden sehr viele neue Herde und die alten traten stärker hervor.

An den intracutanen Injektionsstellen war die entzündliche Hyperämie und das Ödem so hochgradig, daß die voneinander auf 4 cm entfernt gelegenen Injektionsherde miteinander vollständig verschmolzen sind. An der scarifizierten Stelle bildete sich eine mäßige Entzündung.

25. IV. Nach 48 Stunden ist die Entzündung auf der scarifizierten Stelle viel deutlicher: starke Hyperämie und Ödem mit zahlreichen stecknadelkopfgroßen Bläschen. Am ganzen Körper entstehen fortwährend neue Herde, besonders in der Achselhöhle. Sämtliche Kontrollen verliefen negativ.

Leukocytenzählung: Vor der Injektion: 6750, nach 10 Minuten: 5350, nach 1 Stunde: 6800.

Die *v. Gröer-Hecht*sche Reaktion, welche im Anfang fast normal war, zeigte während der allergischen Reaktion eine starke Steigerung und einen verlängerten Verlauf.

Die intraperitoneale Injektion des Krankenserums in Meerschweinchen und die nach 24—96 Stunden erfolgte Reinjektion einer wässerigen Aspirinlösung rief außer kurzdauernden Zuckungen in den Beinen und starkem Jucken in der Schnauze und den Pfoten keine deutlicheren Symptome hervor.

Die Injektion des Krankenserums nach der Methode von *Prausnitz* und *Küstner* in die Haut nichtempfindlicher Personen blieb sowohl in Hinsicht der sofortigen als auch der späteren Reaktion erfolglos.

9. Fall. S. G., 49 jähriger Mann, leidet an Tabes dorsalis incipiens (WaR. positiv). Am 6. VI. 1923 vormittags erhielt der Kranke zum erstenmal 2 ccm „Bismoluol Richter“ (10% Dikaliumwismuttartarat in Olivenöl suspendiert) intramuskulär in die rechte Glutäalgegend. 6 Uhr abends steigt in Begleitung von Schüttelfrost, Kopfschmerz und Unwohlsein die Temperatur auf 38°.

7. VI. Patient fühlt sich morgens wohl und ist fieberfrei. Abends beginnt sein ganzer Körper stark zu jucken und beide unteren Extremitäten sind, besonders in der Gegend des Kniegelenkes, äußerst schmerzhaft.

8. VI. Am Körper entsteht ein Erythem und auf der rechtsseitigen Glutäalgegend ein Herpes zoster.

Am ganzen Körper, insbesonders auf der Streckseite der Extremitäten, am Rücken, auf der Brust und im Gesicht ist ein blaßrotes, an den meisten Stellen konfluiertes, nicht ödematöses Erythem sichtbar, welches am Stamme stecknadelkopf- bis linsengroße, isoliert liegende Flecken bildet. Der Ausschlag juckt nicht.

Das rechte Kniegelenk ist geschwollen, auf Bewegung und Druck empfindlich, die Haut über ihm mäßig hyperämisch. Der Herpes zoster entstand auf derselben Seite, in welche der Kranke die Wismutinjektion erhielt. Im Urin ist Eiweiß in Spuren nachweisbar, pathologische Nierenelemente keine.

9. VI. Das Aufstreichen von Bismoluol auf die Haut ergab ein negatives Resultat.

10. VI. Auf die intracutane Injektion des Wismutpräparates traten noch denselben Abend derartig heftige Atembeschwerden (Dyspnöe) auf, daß der Kranke gezwungen war, aus dem Bett zu steigen. Der Anfall dauerte $^1/_4$ Stunde und wiederholte sich am nächsten Morgen in Begleitung von heftigen Seitenstechen.

11. VI. An der Injektionsstelle entwickelte sich eine stark hyperämische und ödematöse Entzündung mit zentraler Blasenbildung und darunter mit geringfügiger Nekrose. Bei der Kontrolle bildete sich ganz schwache Hyperämie und zentrales Ödem. Dieselbe entzündliche Reaktion wurde durch die intracutane Injektion von Milanol verursacht, ein Beweis dafür, daß der Kranke auch gegenüber andersartigen Wismutsalzen überempfindlich ist. Herdreaktion entstand keine.

Leukocytenzählung: Vor der Injektion: 6470, nach 10 Minuten: 5260, nach 1 Stunde: 6700.

10. Fall. Bei L. L., 46jähriger Frau, wurde wegen latenter Lues vor 6 Wochen eine Salvarsankur begonnen. Früher bekam sie nur Hg-Behandlung. Bis nun erhielt sie 6 Neosalvarsaninjektionen (2 mal 0,30, 2 mal 0,45 und 2 mal 0,60 cg) in wöchentlichen Abständen. Schon nach der 3. bis 4. Injektion litt sie an Kopfschmerz und Übelkeit. 24 Stunden nach der letzten Injektion entstanden unter Schüttelfrost rote Flecken, welche sich rasch verbreiteten und zu nässen begannen.

St. pr.: 4. VII. 1923. Am ganzen Körper, mit Ausnahme des Gesichtes und der Fußsohlen, vorzugsweise jedoch an den Unterarmen sind verschwommene linsen-, kronen- bis handtellergroße stark hyperämische, ödematöse Flecken sichtbar, von außerordentlich zahlreichen stecknadelkopf- bis hirsekorngroßen, klaren Bläschen besät, welche schon zum größten Teil zu Krüstchen eingetrocknet sind. An den Unterarmen sind die Herde vollständig zusammengeflossen, auf den Handflächen sind sie *dysidrotiform.* Die Schleimhäute sind nicht befallen, Urin normal.

Ein mit 5 proz. Neosalvarsanlösung getränkter, 2 qcm großer Gazestreifen, sowie die trockene Substanz selbst, wird auf intakte Stellen der Rückenhaut gelegt und mit Schutzverband versehen; von der Lösung werden 0,05 ccm intracutan in die Rückenhaut injiziert.

5. VII. Sämtliche Herde sind verbreitert, das Ödem gesteigert, besonders an den Armen, und es entstanden unzählige frische Bläschen. Die Allgemeinerscheinungen äußerten sich in Kopfschmerzen und leichtem Fieber (37,4°). Die vom Gazestreifen bedeckte Stelle ist stark hyperämisch und ödematös, von einigen stecknadelkopfgroßen Bläschen und follikulären Knötchen bedeckt. Die Reaktion wird nach 48 Stunden noch deutlicher: entsprechend dem Gazestreifen ist die Haut plateauförmig erhoben. Die Stelle unter der Trockensubstanz zeigt minimale Reaktion. An der intracutanen Injektionsstelle bildete sich eine leicht hyperämische, ödematöse, kleinbohnengroße Papel.

7. VII. Der Zustand hat sich merklich gebessert, die stark entzündeten Herde haben sich zurückgebildet und das Allgemeinbefinden ist gut. Temperatur normal, neue Herde sind nicht entstanden.

10. VII. Entzündung gänzlich verschwunden.

11. Fall. H. A. bekam andernorts wegen einer Acusticuserkrankung in seinem 25. Lebensjahr das erstemal eine antiluetische Kur, und zwar täglich eine Phiole Embarin. Nach der 9. Injektion entsteht in Begleitung von Schüttelfrost, Fieber

(39°), Unwohlsein und Kopfschmerzen ein generalisiertes Exanthem. Trotz des Ausschlages wird dem Kranken noch die 10. Injektion auch gegeben, welche die Erscheinungen noch mehr steigert.

26. VII. Am ganzen Körper, insbesondere aber auf der Brust, am Rücken und an den Streckseiten der Arme sind dicht nebeneinander linsen-, heller- bis handtellergroße, lebhaft hyperämische Flecken zu sehen, welche stellenweise follikuläres Ödem aufweisen. Bemerkenswert ist, daß das Exanthem an der rechten Glutäalgegend, wo der Kranke die 9. Injektion erhielt, am stärksten entwickelt ist. Der Prozeß juckt stark, Temperatur 37,4°, Urin normal. Keine Enantheme.

An den Beugeflächen der Arme wird an intakten Stellen die Haut mit 2% Sublimat, mit grauer Hg-Salbe und mit 10% Hg-Salicylat bestrichen. Die Haut der Oberschenkel wird mit einem in 2proz. Acoinlösung getauchten Gazestreifen und mit der trockenen Substanz selbst bedeckt. Alle Versuchsstellen werden unter Verband gehalten.

27. VII. An der Stelle der grauen Salbe mäßige entzündliche Reaktion, an den anderen Stellen ist keine Reaktion.

Je 0,05 ccm Sublimat und je 0,1 ccm Acoinlösung werden in die Haut der Oberschenkel intracutan injiziert.

28. VII. Nach den Injektionen heftiges Brennen am ganzen Körper. Es schmerzten besonders die Glutaeen, wo der Kranke die Embarininjektion erhielt. In Begleitung von Fieber (38°) stellten sich allgemeine Symptome, wie Unwohlsein, Kopfschmerzen, Mattigkeit ein. An der Stelle der grauen Salbe entwickelte sich nach 48 Stunden eine viel deutlichere Reaktion: starke Hyperämie, Ödem und follikuläre Knötchenbildung. An der Acoininjektion hellergroße Hyperämie ohne Ödem, an der Stelle der Sublimatinjektion sehr starke, handtellergroße Hyperämie und Ödem mit zentraler Blasenbildung und Nekrose. Kontrollen fielen negativ aus.

29. VII. Das Exanthem ist stark zurückgegangen. Diejenige Hautstelle, welche mit Sublimat benetzt war, zeigt erst nach 72 Stunden eine deutliche entzündliche Reaktion.

Die Acoinreaktionsstellen fielen negativ aus, demnach besteht eine Hg-Überempfindlichkeit.

12. Fall[1]). N. N., 48jähriger Arzt, kam am 28. IV. 1923 mit einer auf den ganzen Körper verbreiteten Urticaria in unsere Behandlung. Vegetabilische Diät und intravenöse Calciuminjektionen besserten einigermaßen seinen Zustand, bis eines Tages nach dem Genuß von Käse eine frische Urticariaeruption auftritt. Unsere Annahme, daß die Urticaria bei unserem Kranken durch Milcheiweiß verursacht wurde, versuchten wir durch eine Cutanprobe zu beweisen, aus welchem Grunde ihm am 8. V. 3mal 0,05 ccm Aolan intracutan injiziert wurden. 2 Stunden nachher wurden die Injektionsstellen äußerst schmerzhaft, Pat. hatte das Gefühl, als ob die Injektionsstellen vereitern würden, dieselben waren lebhaft hyperämisch und ödematös. Nachmittags um 6 Uhr entstand in Begleitung eines überaus starken Juckreizes eine sehr ausgebreitete, allgemeine Urticaria. Das Allgemeinbefinden war schlecht, er schlief unruhig und hatte Atembeschwerden.

Den nächsten Tag um 3 Uhr tritt wiederholt eine außergewöhnlich stark ausgebreitete Urticaria auf, von schweren Allgemeinsymptomen, wie Lufthunger, unregelmäßige Herztätigkeit, tonischen Krämpfen der Hand- und Fußmuskulatur begleitet. Der Anfall ließ nach 4 Stunden nach und hinterließ eine schwere Mattigkeit. Am 10. V. wiederholte sich der Anfall in einer noch intensiveren Form: der Lufthunger war sehr hochgradig, die Krämpfe befielen nicht nur die Hand- und

[1]) Diese Krankengeschichte hat Dr. *Lehner* in der Wien. med. Wochenschr. 1923, Nr. 36, ausführlich mitgeteilt.

Fußmuskulatur, sondern auch die Unterkiefermuskeln, wo sie sich bis zum Trismus steigerten. Das allgemeine Befinden ist außerordentlich schlecht, es besteht ein Gefühl der vollständigen Vernichtung. Der Anfall konnte nur durch Atropininjektion coupiert werden, unter deren Wirkung die Herztätigkeit bald normal wurde und die Krämpfe verschwanden. Dem schweren Anfall folgten noch am 11., 12. und 15. V. 3 Anfälle von geringerer Intensität. Die Urticariaflecken entstanden in größerer Anzahl besonders unmittelbar vor den Anfällen, vor dem 1. und 2. Anfall tritt *Quincke*sches Ödem unter dem linken Unterkiefer und am Nacken auf.

Zweimal hatten wir Gelegenheit, die Temperatur während des Anfalles zu messen, in beiden Fällen sank sie von 37,2° auf 36,6°. Blutdruckmessung und Blutkörperchenzählung konnten wir aus äußeren Gründen nicht vornehmen. Nach den Anfällen und in der ganzen Zeit zwischen den Anfällen bestand außerordentliches Mattigkeitsgefühl und Muskelschwäche. Diese Erscheinungen ließen in der Zeit nach den Anfällen immer mehr nach, Ausschläge zeigten sich nur hin und wieder. Der Kranke konnte bald zur animalischen Kost zurückkehren und vertrug selbe ganz gut. Milch oder Käse nahm er zwar noch nicht zu sich, wohl aber mit Milch zubereitete Mehlspeise, weshalb der Kranke für desensibilisiert betrachtet werden konnte.

Passive Übertragung der Überempfindlichkeit: Ein Meerschweinchen wurde mit 2 ccm Krankenserum intraperitoneal geimpft, nach 24 Stunden ebenfalls intraperitoneal injiziertes Aolan (2 ccm) rief keine Reaktion hervor.

Das Krankenserum wurde nach der Methode von *Prausnitz* und *Küstner* in die Haut von 2 nicht empfindlichen Personen injiziert, sowohl die Sofort- wie auch die Spätreaktion nach 24 Stunden fiel *positiv* aus, indem größere und länger währende Urticariaflecken entstanden als bei den Kontrollen.

In den mitgeteilten Fällen haben demnach gewisse Mittel (Haarfarbstoffe, Hg-Salbe) nach äußerer Anwendung (*exogene Entstehung*), andere (Aspirin, Milch) auf oralem Wege, bzw. manche Mittel (Salvarsan, Wismut) durch Injektionen (*endogene Entstehung*) zur plötzlichen Entstehung entzündlicher Prozesse der Haut geführt. Diese Entzündungen waren in den meisten Fällen von allgemeinen Symptomen, und zwar Unwohlsein, Kopfschmerzen und Fieber begleitet. Die Allgemeinsymptome meldeten sich besonders bei den auf endogenem Wege entstandenen Entzündungen, während sie bei denen, welche durch äußere Einwirkungen hervorgebracht wurden, weniger ausgesprochen waren, im 4., 6. und 7. Fall sogar vollkommen fehlten.

Die exogenen Entzündungen waren zumeist ekzematiform, d. h. um die Worte von *Török* zu gebrauchen, sie waren „flächenhafte Hautentzündungen vorzüglich der oberen Lederhautschichten, bei welchen das seröse Exsudat in die Epidermis eindringt, deren Zellen auseinanderdrängt und auf diese Weise zur Bildung von Bläschen und gewöhnlich, nach Loslösung der Bläschendecken, zum Austritt des serösen Exsudates aus feinen Öffnungen an die freie Hautoberfläche führt. Die entzündeten Hautstellen sind unscharf begrenzt und von unregelmäßiger Form. Sie vergrößern sich, indem sich in ihrer Umgebung zahlreiche kleinste Herde gleicher Natur bilden, mit welchen sie zusammenfließen". Die auf endogenem Wege entstandenen Entzündungen zeigten sich an der

Haut gewöhnlich in Form von circinärem oder diffusem Erythem, oder von Urticaria. Bloß im 10. Fall entstand auf die intravenöse Injektion des Neosalvarsans eine ekzematiforme Entzündung.

Auf endogenem Wege entstandene ekzematiforme Entzündungen sind ziemlich selten. *Lutz* erwähnt die Fälle von *Frankenthal, Uhlrich, Unna, Majerus, Reye, Curschmann,* bei welchen nach Einnahme von gewissen Arzneien eine Dermatitis sich entwickelte. Die 2 Formolfälle und der Chininfall von *Bloch* stellen ebenfalls Beispiele für hämatogen entstandene ekzematiforme Entzündung dar.

In betreff der *Lokalisation* der Hauterscheinungen fanden wir ebenfalls Unterschiede zwischen den auf exogenem und endogenem Wege entstandenen Entzündungen. Bei dem auf exogenem Wege entstandenen waren nämlich die Veränderungen an der Stelle der Applikation am stärksten und die Entzündung entwickelte sich überhaupt nur an Hautgebieten, welche durch die schädlichen Stoffe direkt berührt werden. In der Umgebung dieser Stellen treten neue Herde auf, welche später mit den ursprünglichen Herden zusammenflossen. Das stimmt also vollständig mit der Art des Weiterschreitens der Dermatitis artefiecialis bzw. des Ekzems überein. Bei den auf endogenem Wege entstandenen Prozessen lokalisierten sich die Herde vorzüglich an den Prädilektionsstellen (Streckseite der Extremitäten, Stamm, Gesicht) der *hämatogenen* Entzündung. Ihre Zahl, Form und Vergrößerung war vollkommen identisch mit der von hämatogenen Entzündungen: sie entstanden gleichfalls plötzlich, waren symmetrisch lokalisiert, zahlreiche Herde entwickelten sich gleichzeitig, die gleichzeitig entstandenen Herde hatten ungefähr die gleiche Größe.

All das stimmt mit den Unterschieden überein, welche in betreff der klinischen Eigenschaften der exogenen und hämatogenen Entzündungen besonders von *Philippson* und *Török* dargelegt wurden. (*S. Török,* Spezielle Diagnostik der Hautkrankheiten S. 37.) Diejenigen Unterschiede, die sich auf den Grad der Entzündung und auf andere klinisch-anatomische Verschiedenheiten beziehen, hatten sie damit erklärt, daß in einem Falle der Erreger erst die Epidermis durchdringt, im anderen Falle die Blutgefäße direkt angegriffen werden.

Die Hautentzündung kann bei der ersten — gleichgültig, ob exogenen oder endogenen — Berührung mit der Substanz auftreten, wie das bei dem 1., 2., 4., 6., 7. und 9. Fall beobachtet wurde, sie kann aber auch erst dann entstehen, wenn der Organismus die Einwirkung der betreffenden Substanz vorher kürzere oder längere Zeit reaktionslos vertrug. So z. B. trat die entzündliche Reaktion im 11. Fall erst nach 2 Wochen hindurch wiederholter Einwirkung im 5. nach 4 Wochen, im 10. nach 6 Wochen, im 3. nach 2 Jahren, im 8. nach 3—4 Jahren hindurch wiederholter Einwirkung, im 12. Fall trat sogar die Milchüberempfindlichkeit erst im 48. Lebensjahre auf. Die klinischen Symptome zeigten aber keine

Unterschiede, wann immer, ob bei der ersten oder nach wiederholter Berührung die Hautreaktion entstanden war.

Unter den Substanzen, welche in unseren Fällen die Hautentzündung verursacht hatten, befanden sich chemisch definierte Stoffe: Aspirin, Phenol, Metol, Rodinal, Neosalvarsan, des weiteren Wismut- und Hg-Salze, also sowohl organische wie anorganische Stoffe und Milch, als Representantin der chemisch undefinierten Körper mit antigenem Charakter. Die entzündliche Reaktion der Haut auf verschiedenste Stoffe war stets dieselbe, aus dem klinischen Bilde kann daher auf die *chemische Struktur*, auf den Antigen- oder Nichtantigencharakter der pathogenen Substanz nicht gefolgert werden.

Zum *Nachweis der Überempfindlichkeit* haben wir die wirksame Substanz in jedem einzelnen Falle auch experimentell appliziert, um zu sehen, wie sich die Haut gegenüber diesen Cutan- und Intracutanproben verhält („Funktionelle Prüfung" von *Jadassohn*). Die Proben wurden auf verschiedener Weise appliziert, und zwar benützten wir:

I. *Cutanproben:*

1. Die Einreibung der Substanz in die unversehrte Haut,

2. das Placieren einer erbsengroßen Menge von der Substanz oder im Falle einer Flüssigkeit eines damit durchtränkten Gazestreifens auf die Haut,

3. die oberflächliche Scarifizierung der Haut mit nachfolgender Einreibung der Substanz.

II. *Die intracutane Injektion.*

(Bei der Prüfung der Reaktion ist es ratsam, zuerst mit einer Verdünnung zu beginnen, um nicht übermäßig große Reaktionen zu erhalten.)

Die Wirkung der cutanen und intracutanen Proben äußerte sich in den folgenden Reaktionen:

a) *Lokal-*, b) *Allgemein-* und c) *Herdreaktionen.*

a) *Lokalreaktion.* Diese verlief gemäß den verschiedenen Applikationsmethoden auf verschiedener Weise. Durch die *einfache Einreibung* erhielten wir besonders bei den auf exogenem Wege entstandenen Entzündungen eine Reaktion. In solchen Fällen entstand nach 24—48 Stunden an der bestrichenen Stelle Hyperämie, Ödem, zumeist auch Bläschenbildung. Bei den auf hämatogenem Wege entstandenen Entzündungen bekamen wir mit dieser Methode nur ausnahmsweise Reaktion (11. Fall). *Das Auflegen der Substanz auf die Haut* auf 24 Stunden verursachte ebenfalls hauptsächlich in den auf äußerem Wege entstandenen Fällen eine Reaktion. Die Reaktion äußerte sich in Rötung und Bläschenbildung der Haut (ekzematiforme Entzündung), im 3. und 5. Fall entstand an der Stelle der Applikation eine nußgroße Blase, deren Umgebung ekzematiform entzündet war. Die Reaktion war meistens nach 24 Stunden am intensivsten entwickelt, wir konnten aber öfters beobachten, daß nach 24 Stunden nur eine mäßige Hyperämie entstand und die Reaktion sich erst nach 48—72 Stunden vollständig entfaltete. In den Fällen hämatogenen Ursprunges gelang es nur im Embarin- und Neosalvarsanfalle, mit dieser Methode eine Reaktion hervorzubringen, welche im Bilde einer ekzematiformen Entzündung verlief. Hervorzuheben wäre, daß die allergische Reaktion am anästhetisierten Gebiet gleichfalls entstand (4. Fall), was mit den Befunden von *Biberstein*, der Pirquetreaktionen an anästhetisierten Stellen sich entwickeln sah, vollkommen in Einklang steht.

Das Scarifizieren und hierauf folgendes Bestreichen mit der Substanz ergab n sämtlichen Fällen ein positives Ergebnis. Die Reaktion äußerte sich bei dieser

Applikationsmethode stets in Form einer ekzematiformen Entzündung, gleichgültig, ob die ursprüngliche Hautentzündung exogenen oder endogenen Ursprungs war. *Die intracutane Injektion* war ebenfalls in sämtlichen Fällen positiv. Eine hochgradige Reaktion entwickelte sich besonders in den hämatogenen Fällen (8. und 12.), in welchen handtellergroße Hyperämie und straffes Ödem entstand. Viel geringere Reaktion beobachteten wir im Neosalvarsanfall. In den auf exogenem Wege entstandenen Fällen entwickelte sich an Stelle der direkten Einwirkung der Substanz öfters eine Blase, unter welcher geringgradige Hautnekrose zu sehen war, mit Hyperämie und Ödem in der Umgebung, welche aber bedeutend geringer war als in den hämatogenen Fällen.

Diese Versuchsresultate können, wie wir glauben, folgendermaßen gedeutet werden. Die Erscheinungen der Entzündung werden durch die Einwirkung der pathogenen Substanz auf die überempfindlichen Blutgefäße verursacht. Diese Substanz kann äußerlich oder innerlich wirken. Auf äußere Einwirkung entsteht die Entzündung nur dann, wenn die pathogene Einwirkung die Epidermiszellen derart verändert, daß die Substanz die Epidermisschicht durchdringen und die Blutgefäße erreichen kann. In diesen Fällen muß also nicht nur die Widerstandsfähigkeit der Blutgefäße, sondern auch die der Zellen der Epidermis verringert sein. Diese verminderte Widerstandfähigkeit der Epithelzellen läßt sich nach der Entwicklung der Entzündung an der Bläschenbildung erkennen. Das ist der Grund, weshalb in Fällen, in welchen die Überempfindlichkeit gegenüber äußeren, direkt auf die Haut einwirkenden Substanzen bestand, die experimentelle Applizierung auch gemeinhin eine ekzematiforme Entzündung verursachte, während es in den Fällen, wo die Zellen der Epidermis nicht überempfindlich waren, nicht gelang, bei unversehrter Epidermis experimentell eine Entzündung hervorzurufen. Die Entzündung entstand aber auch in diesen Fällen sofort, wenn nach der Scarifizierung der Epidermis die betreffende Substanz auf die Haut appliziert, oder wenn sie unter die Epidermis gebracht wurde. Die Mehrzahl unserer endogenen Fälle verhielt sich derart. Wir beobachteten endlich auch einen Fall, wo auf endogenem Wege ekzematiforme Entzündung entstand und auch experimentell durch äußere Anwendung dieselbe Entzündung hervorgerufen werden konnte. In diesem Falle bestand zweifellos *außer der Überempfindlichkeit der Blutgefäße auch die der Epithelzellen*, weshalb die von dem Blutstrom in die Haut gebrachte entzündungserregende Substanz auch die Epithelzellen angreifen konnte. *Denselben Vorgang, d. h. die Überempfindlichkeit sowohl der Gefäßwand- wie der Epithelzellen müssen wir auch in denjenigen Fällen annehmen, in welchen die hämatogene Entzündung in Erythema-Urticaria sich äußert* (Fall 8 und 11) *und bei welchen die äußere experimentelle Applizierung der Substanz eine ekzematiforme Entzündung hervorzurufen imstande war.*

b) *Herdreaktion.* Sie entstand sowohl in den auf äußerlichem wie auf innerlichem Wege entstandenen Fällen und äußerte sich in Rötung der alten bzw. in

der Entwicklung neuer Herde. Unter den hämatogenen Fällen war sie am stärksten im Milchfall, am schwächsten im Embarin- und Wismutfall. Unter den auf äußerem Wege entstandenen Fällen war sie im 1. Haarfarbstoff-Fall am deutlichsten. Es besteht ein auffallender Unterschied zwischen den Herdreaktionen, welche auf exogenem und endogenem Wege entstehen. In exogenen Fällen entwickelt sie sich nämlich nur an bereits entzündet gewesenen Stellen, in hämatogenen Fällen aber entstehen die neuen Herde zerstreut am ganzen Körper. So z. B. flammte im 1. Haarfarbstoff-Fall nach der intracutanen Injektion der schon abgeklungene Prozeß wieder auf, und zwar wurden sowohl die spontan entstandenen wie die experimentellen (cutanen und intracutanen) Herde neuerdings entzündlich; im Aspirinfalle dagegen entstanden neben dem Aufflackern der alten auch neue Herde. Zu bemerken wäre, daß im Embarinfall die Herdreaktion nur in dem Aufflackern der alten Injektionsstellen, d. h. der künstlich gesetzten Stellen sich äußerte. Es kann also nicht bezweifelt werden, daß die Überempfindlichkeitsherdreaktion in exogenen Fällen, obschon die Haut gegenüber der pathogenen Substanz überall empfindlich ist, nur innerhalb der bereits entzündet gewesenen Stellen abläuft. In hämatogenen Fällen entstanden bei der Herdreaktion überall neue entzündete Stellen, auch dort, wo die Haut vor den Cutanproben frei von Entzündung war.

Die neu entstandenen Herde waren in exogenen Fällen ekzematiform, in hämatogenen Fällen urticariaartig oder, wie im hämatogenen Neosalvarsandermatitisfalle, ekzematiform.

Die Herdreaktion kann sich anfallsmäßig wiederholen, indem sich nach einer einzigen Injektion immer neue und neue Herde entwickeln. Diese anfallsmäßige Wiederholung der entzündlichen Erscheinungen kann so lange dauern, bis nicht die in die Haut gelangte Substanz vollständig resorbiert wurde. Besonders im Haarfarbstofffalle beobachteten wir, daß, solange der schwarze Farbstoff in der Haut bemerkbar war, wiederholt ekzematiforme entzündliche Herdentstanden, was nur so erklärt werden konnte, daß vom Farbstoffe depot fortwährend neue Substanz resorbiert wurde.

c) *Allgemeinreaktion.* Die allgemeinen Erscheinungen, welche nach den Cutan- und Intracutanproben auftreten, beginnen etliche (6—8)Stunden nach der Injektion oder der äußerlichen Applikation mit Unwohlsein, Frösteln und Kopfschmerzen. Die Temperatur steigt bald auf 38—39°. Die Fieberreaktion verschwindet gewöhn lich in 24—48 Stunden. In betreff der Allgemeinsymptome besteht unter de n Fällen ein sehr großer Unterschied. Während z. B. im 12. (Milch-) Fall ein schwerer Schock sich entwickelte, welcher fast das Leben des Kranken gefährdet und im 9. (Wismut-) Fall asthmaartiges schweres Atmen verursachte, ging sie im 4., 6. und 7. Fall mit kaum bemerkbaren Symptomen einher.

Die passive Übertragung der Überempfindlichkeit, einen Fall (12.) ausgenommen, gelang nicht. In diesem einen Falle gelang es nach der Methode von *Prausnitz* und *Küstner* die Milchüberempfindlichkeit auf Menschen zu übertragen, was sich in einer hochgradigen „Früh-“ und „Spätreaktion“ äußerte.

Blutkörperchenzählung. Beim anaphylaktischen Schock und bei cutanen Reaktionen verringern sich nach der Angabe besonders französischer Autoren im Blutbilde die Leukocyten und es entsteht eine Leukopenie. In vielen Fällen soll diese Leukopenie die anaphylaktische Reaktion darstellen (*Schiff*). Andere, wie *Wiedemann*, fanden bei anaphylaktischen Reaktionen keine wesentlichen Unterschiede. Wir untersuchten in 2 Überempfindlichkeitsfällen, nach intracutaner Injektion der pathogenen Substanz, das Blutbild und fanden nach 10 Minuten die Zahl der

Leukocyten um 10% vermindert und nach 1 Stunde wieder normal. Dieses Verhalten ist aber nicht für die Anaphylaxie charakteristisch, denn, wie *E. F. Müller* und andere nachweisen konnten, tritt die Leukopenie auch nach intracutaner Injektion von allerlei Substanzen, sogar von Luft ein. Diese Befunde von *Müller* konnten auch wir bestätigen. Nach unseren Untersuchungen trat nämlich auf die intracutane Injektion von Aolan, wenn auch nicht in jedem Falle, Leukopenie ein. Bei der Bewertung der Überempfindlichkeitsreaktionen kann daher dem Leukocytensturz keine besondere Wichtigkeit zugeschrieben werden.

Aus der Identität der klinischen Symptome und der Gleichförmigkeit der durch Cutan- und Intracutanproben ausgelösten Lokal-, Herd- und Allgemeinreaktionen folgern wir, daß in allen unseren Fällen die Anaphylaxie eine Rolle spielt. In unserem Milchfall bestand unzweifelhaft eine Anaphylaxie, denn: 1. auf die intracutane Injektion der Milch folgte ein typischer anaphylaktischer Schock, 2. die Überempfindlichkeit konnte auf Menschen übertragen werden und 3. wurde der Kranke nach dem Schock desensibilisiert. In den anderen Fällen gelang zwar die Übertragung der Überempfindlichkeit und die Desensibilisierung, soweit wir sie kontrollieren konnten, nicht, aber mehrere Momente sprechen dafür, daß wir es auch hier mit anaphylaktischen Prozessen zu tun haben. Nämlich:

1. ist die auslösende Substanz in allen 12 Fällen auf den betreffenden Organismus spezifisch eingestellt, gleichviel, ob sie einen chemisch definierten oder nichtdefinierten Stoff mit antigenem Charakter darstellt;

2. in sämtlichen Fällen ruft eine für den normalen Organismus unschädliche Dosis die Reaktion hervor;

3. in allen Fällen reagiert der Organismus auf die Einwirkung mit oberflächlicher Hautentzündung, und zwar entweder mit Urticaria-Erythema oder mit ekzematiformer Hautentzündung;

4. war die Cutan- und Intracutanprobe mit der homologen Substanz stets positiv. Die homologe Substanz konnte auf die Haut aufgetragen oder in sie injiziert den Grundprozeß nicht nur steigern, sondern auch zur Wiederholung bringen;

5. war während den Cutanreaktionen die Empfindlichkeit der Haut gegenüber chemisch-physikalischen Reizen in allen Fällen gesteigert.

Es kann nicht gezweifelt werden, daß klinisch so ähnlich verlaufende Prozesse nur durch einen pathologisch und biologisch einheitlichen Prozeß hervorgerufen werden können, und daß dieser Prozeß die Anaphylaxie ist.

Die Ansicht, daß die Anaphylaxie bei den Arzneiexanthemen eine Rolle spielt, wird nur von einem Teil der Autoren geteilt (*Strauss, Lutz, Jolowicz, Friedmann, Dethleffsen, Wiedemann, Jacobi, Weissenbach*); andere nehmen eine direkte toxische Wirkung an (*Luce* und *Feigl*), wobei auch der individuellen Veränderlichkeit der Überempfindlichkeit

eine gewisse Rolle zugeschrieben wird (*Hayek*). Die Tatsache, daß die entzündlichen Reaktionen auf minimale Dosen und plötzlich mit allgemeinen Symptomen entstehen, schließt aber die Möglichkeit der Annahme einer einfachen toxischen Wirkung aus. Es kommen zweifelsohne Arzneiexantheme vor, deren Entstehen durch die Anaphylaxie nicht erklärt werden kann. Hierher gehören vor allem die sog. spezifischen Arzneiexantheme (*Weissenbach*), wie z. B. die Arsenkeratose, das Bromoderma, die Jodacne usw. Die spezifischen Arzneiexantheme werden durch die direkte toxische Wirkung der Arzneikörper hervorgerufen. Was sie von anderen Exanthemen unterscheidet, ist, daß sie gewöhnlich mehr oder weniger charakteristisch sind für das auslösende Mittel, daß sie nicht von allgemeinen anaphylaktischen Symptomen begleitet werden, die Cutan- und Intracutanproben bei ihnen negativ verlaufen und hauptsächlich, daß die Proben keine Allgemein- und Herdreaktion hervorrufen.

Die anaphylaktischen Hautreaktionen werden dagegen dadurch charakterisiert, daß *der entzündliche Prozeß hinsichtlich des Krankheitserregers unspezifisch ist*; nur die auslösende Ursache ist spezifisch, gleichgültig, ob chemisch definierte oder nicht definierte Stoffe den Prozeß verursachen, d. h. die Hautreaktion äußert sich auf die Einwirkung verschiedenster Substanzen immer nur in Entzündung, und zwar entweder in Urticaria-Erythema oder in ekzematiformer Entzündung.

In klinischer Hinsicht haben wir zwischen der Anaphylaxie (Eiweißidiosynkrasie) und der „echten“ Idiosynkrasie keine Unterschiede gefunden. Diese Feststellung stimmt mit der Auffassung von *Doerr* überein. Demgegenüber möchte *Coca* zwischen der Idiosynkrasie und Anaphylaxie eine scharfe Trennung durchführen, da die Idiosynkrasie nur bei Menschen vorkommen soll, immer angeboren ist und nicht desensibilisiert werden kann, wohingegen die Anaphylaxie nur bei Tieren vorkommt, auf Antigen-Antikörperwirkung beruht, stets erworben ist und desensibilisiert werden kann. Hierzu bemerken wir folgendes:

1. Der Nachweis *spezifischer Antikörper* durch die passive Übertragung ist uns zwar nur im Milchfalle gelungen und dieser Fall stellt eine Eiweißüberempfindlichkeit dar. Andere (*Bruck*, *Landsteiner*, *Kyrle*, *Prausnitz* und *Küstner*) konnten aber ausnahmsweise die Überempfindlichkeit übertragen.

2. Auch bei Menschen kann ein *Symptomenkomplex* beobachtet werden, welcher mit dem anaphylaktischen Schock der Tiere vollkommen identisch ist, was auch unser Milchfall beweist.

3. Das *Angeborensein der Idiosynkrasie* ist in denjenigen Fällen, in welchen der Organismus durch die erste Einwirkung der betreffenden

Substanz mit Überempfindlichkeitsreaktionen an der Haut antwortet, ohne weiteres annehmbar. Wir konnten aber öfters beobachten, daß die Überempfindlichkeit erst später, nach wiederholter Einwirkung auftritt, ungeachtet der chemisch definierten Konstitution der einwirkenden Stoffe. Eine Idiosynkrasie, welche sich gegen chemisch definierte Substanzen ohne antigenem Charakter richtet, kann also ebenso erworben sein, wie eine gegen chemisch undefinierte Körper mit Antigencharakter gerichtete Eiweißidiosynkrasie. Andererseits kann aber auch letztere angeboren sein. Für beides liefern auch unsere Fälle Beweise. Während nämlich im 1., 2., 4., 6., 7., 9. und wahrscheinlich im 11. Fall die Überempfindlichkeitsreaktion gleich nach dem ersten Kontakt mit dem Krankheitserreger auftrat, ertrug im 3., 5., 8., 10. und 12. Fall der Kranke kürzere oder längere Zeit hindurch die Berührung des Stoffes, bis plötzlich, ohne nachweisbare Ursache, die Überempfindlichkeit entstand. In diesen Fällen kann also angenommen werden, daß die Überempfindlichkeit erworben war. Zweifellos kann demnach gegen Körper von bekannter chemischer Beschaffenheit gerichtete Überempfindlichkeit sowohl angeboren wie erworben sein.

In unserem Milchfall ist die Eiweißüberempfindlichkeit erworben, denn sie meldete sich erst im 48. Lebensjahr das erstemal. Die Eiweißüberempfindlichkeit kann aber auch angeboren sein, wie dies durch die nachfolgenden 2 Familienstammbäume bewiesen wird:

I. Stammbaum (Stammbaum des 12. [Milch-] Falles)[1]:

1. Generation:	*Großvater* (geb. 1834): Intolerant gegen Mo, Opium und Derivate. Großmutter: normal.					Schwester: normal, geb. 1835			
2. Generation:	A. Sohn, geb. 1868, normal	B. *Tochter*, 1871, intolerant gegen Brom	C. *Tochter*, 1873, intolerant gegen Aspirin	D. *Sohn*, 1875, (12. Fall), intolerant gegen Mo, Opium, Atropin, Br., Milch	E. *Sohn*, 1876, intol. gegen Erdbeeren	A. Tochter, 1868, normal	B. *Tochter*, 1870, asthma bronch.	C. *Sohn*, 1876, intol. gegen Krebs	D. Tocht[illegible] 187[illegible] norm[illegible]
3. Generation:		B_1. Sohn, 1893, norm. B_2. Sohn, 1894, norm.	C_1. Sohn, 1900, norm. C_2. Sohn, 1903, norm.	D_1. *Sohn*, 1920, intolerant gegen Eier				C_1. *Tochter*, 1910, intolerant gegen Eier	

[1]) Ausführliche Beschreibung siehe *Lehner*, l. c.

II. Stammbaum:

1. Generation:	Großvater: normal	*Großmutter* (geb. 1870). intolerant gegen Brom und Erdbeeren	
2. Generation:		A. *Tochter*, 1899, intol. gegen Br., Mo. u. Erdbeeren	B. Sohn, 1903, normal
3. Generation:		A. *Sohn*, 1920, intol. gegen Erdbeeren u. Eier.	

Beim 1. Stammbaum in der 2. Generation beim D. Sohn (unser 12. Fall) kann die Milchüberempfindlichkeit nur erworben sein, denn sie trat das erstemal im 48. Lebensjahr auf, bei seinem Sohn (D_1) war die gegen Eiereiweiß gerichtete Überempfindlichkeit angeboren, denn bei ihm trat gleich nach dem ersten Genuß von Eiern eine starke Urticaria auf. Im Seitenast (beim C. Sohn in der 2. Generation) war die gegen Krebseiweiß gerichtete Überempfindlichkeit ebenfalls angeboren (sie äußerte sich beim erstmaligen Krebsgenuß), sowie bei seiner Tochter (C_1), bei der eine angeborene Eiereiweißüberempfindlichkeit bestand. Die gegen Nichteiweißstoffe gerichtete Überempfindlichkeit war in sämtlichen Fällen des 1. Stammbaumes angeboren.

Im 2. Stammbaum waren sämtliche Überempfindlichkeitsfälle (die in der 3. Generation aufgetretene Eierintoleranz also auch) angeboren.

Zu bemerken wäre, daß bei diesen Familienüberempfindlichkeiten in den meisten Fällen eine *polyvalente Überempfindlichkeit* bestand, welche sich bei ein und derselben Person *sowohl gegen chemisch definierte Stoffe wie auch gegen Eiweiß richtete.*

Der folgende Fall von Eiweißüberempfindlichkeit, den Prof. *Török* in seiner Privatpraxis beobachtete, war ebenfalls angeboren. Ein Knabe bekommt in seinem 1. Lebensjahre zum erstenmal Fische zu essen, worauf eine sehr heftige und ausgebreitete Urticaria entsteht. Dem Kind wird der Fischgenuß verboten. Nach Jahren fängt der Knabe an, sich mit Markensammeln zu befassen, die Marken klebt er mit einem mit Fischleim überzogenen Papier in sein Sammelbuch. Das Klebepapier befeuchtet er mit seiner Zunge, worauf sich eine heftige Entzündung an der Zunge und den Lippen entwickelt. 1—2 Jahre später bedeckt er eine kleine Hautabschürfung mit einem mit demselben Klebstoff überzogenen Pflaster, worauf in der Umgebung der Abschürfung eine mächtige Hautentzündung entsteht.

4. Was die Frage der *Desensibilisierung* anbelangt, konnte sie nur in unserem Milchfall nachgewiesen werden. In diesem Falle handelte es sich aber um eine Eiweißidiosynkrasie. Wir kennen aber Fälle aus der Literatur, z. B. den *Widal-Abrami*-Fall, bei welchen sich eine Antipyrinüberempfindlichkeit densibilisieren ließ.

Wir sehen also, daß die Feststellungen von *Coca* keine allgemeine Gültigkeit besitzen und daß, wie das schon *Doerr* betonte, *die Idiosynkrasie und Anaphylaxie nur die 2 Grenzformen eines einheitlichen biologischen Prozesses darstellen, zwischen denen sich Übergänge konstatieren lassen.*

Endlich möchten wir noch eine Schlußfolgerung aus unseren Untersuchungen ziehen, welche das *Ekzem* betrifft. Die meisten ekzematiformen Hautentzündungen entstehen auf exogenem Wege; einwandsfreie Beobachtungen zeigen aber, daß ekzematiforme Entzündung sich auch auf hämatogenem Wege entwickeln kann. Auf Grund unserer Erfahrungen kann angenommen werden, daß die 2 Entstehungsmechanismen auch zusammen in einem Krankheitsbilde wirken können, d. h., daß die einwirkende Substanz aus den entzündlichen Stellen resorbiert wird und auf hämatogenem Wege sich verbreitend auch an anderen Stellen zur Entstehung von Hautentzündung führen kann. Diese Annahme gründen wir auf die experimentelle Tatsache, daß wir, wenn die ekzematöse Haut mit dem pathogenen chemischen Stoff eingerieben und die eingeriebene Stelle sorgfältig mit Heftpflaster geschützt wird, oder, wenn die Substanz intracutan appliziert wird, neben den Lokalreaktionen auch sehr starke Herdreaktionen bekommen, welche ebenfalls im Bilde einer ekzematiformen Entzündung verlaufen. Diese Herdreaktionen können auch dann beobachtet werden, wenn die spontan entstandene Entzündung schon längst abgelaufen ist, es können sogar auch frühere experimentelle Herde wieder aufflackern. *Wir können das entzündliche Aufflackern solcher Herde, welche von der Stelle der Einreibung oder der intracutanen Injektion ganz weit fallen, nicht anders erklären, als mit der Resorption der pathogenen Substanz vom experimentellen Gebiet und mit der hämatogenen Verschleppung derselben.*

Als einen weiteren Beweis für diesen Resorptionsmechanismus kann unsere Erfahrung verwertet werden, daß, wenn durch intracutane Injektion ein kleines Depot in der Haut gebildet wird, die aus dem Depot sich resorbierende Substanz so lange immer neues entzündliches Aufflackern hervorrufen kann, bis nicht die Substanz aus dem Depot vollständig resorbiert wird. *Die Fernwirkung aus diesem Depot können wir auch nur durch den hämatogenen Weg erklären.* Wenn aber experimentelle Hautdepots ekzematiforme Entzündungen aufrechterhalten können, so kann angenommen werden, daß *diese Depotbildung und Depotfernwirkung auch bei der spontanen Entstehung und Verlauf des Ekzems mitwirken kann.*

Analog dieser Einwirkungsart der ekzematogenen chemischen Substanzen ist derjenige Prozeß, welchen einer von uns (*Rajka*) in betreff der pyogenen Kokken schon früher beschrieben hat. Gewisse Impetigoarten, gewisse dysidrotiforme Hautentzündungen und gewisse Ekzeme weisen nämlich Bläschen auf, deren Sterilität in der Weise erklärt wurde, daß die Bläschen durch unter der Wirkung der Hautallergie zerlegte pyogene Mikroorganismen hervorgerufen werden. Das Auftreten der vom primären

Herde manchmal sehr ferne liegenden Bläschen wurde durch die hämatogene (bei gewissen Formen lymphogene) Verschleppung der Bakterien oder ihrer Toxine erklärt. Auch die in Ekzemfällen durch intracutane Autovaccineinjektionen hervorgerufenen Herdreaktionen konnten nur durch Resorption der Vaccine und hämatogene Verschleppung erklärt werden.

Aus allen diesen, sowohl auf chemische Stoffe wie auf Bakterien sich beziehenden Untersuchungen geht hervor, daß die auf exogenem Wege entstandenen ekzematiformen Hautentzündungen durch die Resorption aus dem primären Herde und hämatogene Verschleppung der chemischen und bakteriellen Substanzen gesteigert bzw. aufrechterhalten werden können.

Zusammenfassung: 1. Die Überempfindlichkeitsreaktion der Haut äußert sich in *exogener* oder *endogener* (*hämatogener*) Entzündung.

2. Die klinische Erscheinungsform dieser Entzündung ist verschieden: die auf hämatogenem Wege entstandenen Entzündungen sind zumeist umschriebene oder diffuse Erytheme oder Urticaria, die auf exogenem Wege entstandenen Entzündungen sind gewöhnlich ekzematiform. Ausnahmsweise kann auf endogenem Wege auch ekzematiforme Entzündung entstehen.

3. Die entzündliche Reaktion kann sowohl auf die erste Einwirkung der pathogenen Substanz (*angeborene Überempfindlichkeit*) entstehen, als auch erst nach wiederholter Einwirkung eintreten (*erworbene Überempfindlichkeit*). *Die klinischen Erscheinungen sind identisch, gleichviel ob die Reaktion durch erste oder durch wiederholte Reizwirkung bedingt ist.*

4. Aus der klinischen Form der Überempfindlichkeitsreaktionen kann vielleicht mit einer gewissen Wahrscheinlichkeit auf ihren Entstehungsmechanismus gefolgert werden (bei Urticaria eher hämatogene, bei ekzematiformer Entzündung eher äußere Einwirkung), *ob es sich aber um durch Eiweißstoffe mit Antigencharakter bedingte „echte" Anaphylaxie (Eiweißidiosynkrasie), oder durch chemisch wohl definierte Substanzen bedingte „echte" Idiosynkrasie handelt, können wir aus der klinischen Form der Entzündung insbesondere bei endogener Entstehung nicht entscheiden.*

5. Beide Formen der Überempfindlichkeit stimmen darin überein, *daß sich im Anschlusse an die experimentelle Applizierung der pathogenen Substanz Herdreaktionen entwickeln, welche das spontan entstandene klinische Bild nachahmen.* In exogenen Fällen flammen nur bereits entzündet gewesene Stellen wieder auf, und zwar sowohl die entzündlichen ursprünglichen Herde als auch die experimentellen. In endogenen Fällen hingegen bilden sich neben den alten (sowohl spontanen als experimentellen) auch vollständig neue Herde.

Allgemeine Reaktionen werden sowohl bei exogenen als bei hämatogenen Entzündungen beobachtet, sie äußern sich in einem Symptomenkomplex, welcher „anaphylaktoid" bezeichnet wird.

6. Der Angriffspunkt der Entzündung ist bei hämatogenen Hautentzündungen gewöhnlich bloß die Gefäßwand (*vasculäre Überempfindlich-*

keit), bei den exogenen Hautentzündungen *außerdem* auch die Epidermis (*Epidermisüberempfindlichkeit*).

7. Die passive Übertragung der Überempfindlichkeit auf Tiere ist uns nicht gelungen.[1])

8. Die ekzematiforme Hautentzündung entsteht in der Regel durch äußere direkte Einwirkung, ausnahmsweise durch die Wirkung von Substanzen, welche in die Blutbahn geraten sind. *Es kann aber angenommen werden, daß bei den chronisch verlaufenden ekzematösen Hautentzündungen diese zwei Entstehungsmechanismen sich miteinander kombinieren können* (*Depot-Bildung*).

9. Die Identität der klinischen Erscheinungen und die Gleichförmigkeit der experimentellen Reaktionen bei allen Arten der Überempfindlichkeit deuten auf einen gleichen biologischen und pathologischen Prozeß: auf die Anaphylaxie hin. Idiosynkrasie und durch Antigen-Antikörperwirkung bedingte anaphylaktische Prozesse können voneinander nicht scharf getrennt werden.

Literatur.

Überempfindlichkeit, Anaphylaxie und Idiosynkrasie: Bayer, Zeitschr. f. d. ges. exp. Med. **12**, 34. 1921. — *de Besche*, Norsk magaz. f. laegevidenskaben **83**, 657. 1922. — *Besredka*, Bull. de l'inst. Pasteur **20**, 473 u. 513. 1922. — *Biberstein*, Dtsch. med. Wochenschr. **49**, 113. 1923. — *Biberstein* und *Oschinsky*, Arch. f. Dermatol. u. Syphilis **142**, 353. 1923. — *Bordet*, Bull. of Johns Hopkins hosp. **32**, 269. 1921. — *Bouché-Hustin*, Presse méd. **29**, 801. 1921. — *Bloch, Br.*, Klin. Wochenschr. 1, 153. 1922. — *Büttner*, Dtsch. med. Wochenschr. **48**, 1070. 1922. — *Cramer*, Geneesk. bladen **23**, 25. 1922. — *Dale* und *Kellaway*, Journ. of physiol. **54**, 143. 1921. — *Doerr*, Schweiz. med. Wochenschr. **51**, 937 u. 1049. 1921 und Ergebn. d. Hyg. **5**. 1922. — *Feuillié*, Bull. et mém. de la soc. méd. des hop. de Paris **38**, 1169. 1922. — *Freund* und *Gottlieb*, Münch. med. Wochenschr. **68**, 383. 1921. — *Friedberger*, Kraus-Brugsch, Innere Medizin. — *Gildemeister* und *Seiffert*, Berl. klin. Wochenschr. **58**, 629. 1921. — *Gottschalk*, Klin. Wochenschr. **2**, 109. 1923. — *Harrower*, New York med. journ. a. med. record **115**, 348. 1922. — *van d. Hoog*, Nederlandsch tijdschr. v. geneesk. **66**, 785. 1922. — *Klinkert*, Berl. klin. Wochenschr. **58**, 373. 1921; Nederlandsch tijdschr. v. geneesk. **65**, 1685. 1921 und Klin. Wochenschr. **1**, 680. 1922. — *Kopaczewski*, Rev. de méd. **39**, 129 u. 211. 1922. — *Lane*, Boston med. a. surg. journ. **187**, 108. 1922. — *van Leeuwen*, Psychiatr. en neurol. bladen **1922**, 57. 1922. — *Lumière* und *Couturier*, Cpt. rend. hebdom. des séances de l'acad. des sciences **172**, 294. 1921. — *Lutz*, Therap. Halbmonatsh. **35**, 489 u. 521. 1921 (Ausführliche Literatur). — *Maie*, Biochem. Zeitschr. **132**, 311. 1922. — *Mackenzie* und *Leake*, Journ. of exp. med. **33**, 601. 1921. — *Makai*, Dtsch. med. Wochenschr. **48**, 257. 1922. — *Martenstein*, Arch. f. Dermatol. u. Syphilis **131**, 180. 1921. — *Metalnikov*, Ann. de l'inst. Pasteur **36**, 632. 1922. —

[1]) *Anmerkung bei der Korrektur:* Nach Kenntnisnahme des Artikels von *Klinkert* (Deutsch. med. Wochenschr. 1923. Nr. 25) müssen wir auch die im 8. Falle nach Injektion des Krankenserums bei Meerschweinchen aufgetretenen Zuckungen in den Beinen und das Jucken in der Schnauze und an den Pfoten als gelungene Übertragung von Anaphylaxie bei Aspirinüberempfindlichkeit betrachten, was deshalb von besonderem Interesse ist, weil eine solche Übertragung sonst gewöhnlich bei Stoffen mit antigenem Charakter gelingt.

Otto, Zeitschr. f. Hyg. u. Infektionskrankh. **95**, 378. 1922. — *Pesci*, Journ. de physiol. et de pathol. gén. **19**, 242. 1921 und Ann. de l'inst. Pasteur **35**, **315**. 1921. — *Pick, E. F.*, Wien. med. Wochenschr. 1922. Nr. 18—20. — *Pribram*, Münch. med. Wochenschr. **69**, 1041. 1922. — *Schmidt*, Beitr. z. Klin. d. Tuberkul. **52**, 33. 1922. — *Strauss*, Therap. Halbmonatsh. **32**, 1918 u. **35**, 114. 1921. — *Tzanck*, Cpt. rend. des séances de la soc. de biol. **85**, 839. 1921. — *Ustvedt*, Acta med. scandinav. **53**, 818. 1921. — *Violle*, Cpt. rend. des séances de la soc. de biol. **86**, 807. 1922. — *Weissenbach*, Progr. méd. **48**, 247. 1921. — *Widal*, *Abrami* und *Lermoyez*, Presse méd. **30**, 189. 1922. — *Wiedemann*, Zeitschr. f. ärztl. Fortb. **18**, 630 u. 657. 1921. — *Zinsser*, Journ. of exp. med. **34**, 495. 1921.

Dermatitis: Ayres, Journ. of the Americ. med. assoc. **77**, 1722. 1921. — *Boas*, Hospitalstidende **65**, 46. 1922. — *Chajes*, Dermatol. Wochenschr. **74**, 417. 1922 und Zentralbl. f. Gewerbehyg. **10**, 136. 1922. — *Dreyer*, Münch. med. Wochenschr. **68**, 1000. 1921. — *Fobroese*, Zeitschr. f. Unters. d. Nahrungs- u. Genußmittel **42**, 113. 1921. — *Fox*, Arch. of dermatol. a. syphilol. **3**, 202 u. 854 u. 856. 1921. — *Frei*, Med. Klinik **17**, 461. 1921 und Schles. dermatol. Ges. Breslau, Sitzg. v. 29. VI. 1921. — *Galewsky*, Dermatol. Wochenschr. **74**, 273. 1922. — *Gardiner*, Brit. journ. of dermatol. a. syph. **34**, 297. 1922. — *Gaskill*, Arch. of dermatol. a. syph. **6**, 576. 1922. — *Hall*, Lancet **200**, 426. 1921. — *Hashimoto* und *Hagiwara*, Japan. Zeitschr. f. Dermatol. u. Urol. **22**, 51. 1922. — *Heffter*, Ber. d. dtsch. pharmazeut. Ges., Berlin **32**, 139. 1922. — *Highman*, Arch. of dermatol. a. syphilol. **4**, 262. 1921. — *Hollander*, Arch. of dermatol. a. syphilol. **6**, 253. 1922. — *Hudelo* und *Dumet*, Bull. dermatol. et de syph. **1922**, 92. 1922. — *Hübschmann*, České dermatol. **2**, 140. 1921. — *Jensen*, Hospitalstidende **64**, 25. 1921. — *Jersild*, Ugeskrift f. laeger **83**, 1357. 1921. — *Kiess*, Therap. Halbmonatsh. **35**, 433. 1921. — *Kleeberg*, Arch. f. Dermatol. u. Syphilis **138**, 360. 1922. — *Lane*, Arch. of dermatol. a. syphilol. **3**, 235. 1921 und **5**, 589. 1922. — *MacLachlan*, Glasgow med. journ. **97**, 212. 1922. — *Marcus*, Münch. med. Wochenschr. **69**, 1510. 1922. — *Milian*, Bull. et mém. de la soc. méd. des hop. de Paris **38**, 1441. 1922. — *O'Donovan*, Brit. med. journ. Nr. 3220. 1922. — *Pardo-Castello*, Arch. of dermatol. a. syphilol. **7**, 81. 1923. — *Pusey*, Arch. of dermatol. a. syphilol. **7**, 91. 1923. — *Rasch*, Ugeskrift f. laeger **83**, 1119. 1921 und **84**, 365. 1922; Hospitalstidende **65**, Nr. 46 u. 50. 1922. — *Robert*, Bull. de la soc. de pathol. exot. **15**, 680. 1922. — *Sachs*, Wien. dermatol. Ges., Sitzg. v. 10. II. 1921. — *Siemens*, Schles. dermatol. Ges., Breslau, Sitzg. v. 29. VI. 1921 und Münch. med. Wochenschr. **69**, 506. 1922. — *Simmons* und *Bolin*, Americ. journ. of trop. med. **1**, 351. 1921. — *Spillmann*, Bull. dermatol. et de syph. **1921**, 33. 1921. — *Schauke*, Dermatol. Wochenschr. **76**, 137. 1923. — *Stangenberg*, Urol. a. cut. review **25**, 458. 1921. — *Stillians*, Arch. of dermatol. a. syphilol. **5**, 537. 1922. — *Strantz*, Münch. med. Wochenschr. **68**, 548. 1921. — *Thibierge*, Journ. des praticiens **36**, 401. 1922. — *Timpano*, Policlinico, sez. prat. **28**, 6. 1921. — *Ullmann*, *Oppenheim* und *Rille*, Schädigungen der Haut durch Beruf. Leipzig: L. Voss 1922. — *Virant*, Liječnički vijesnik **44**, 12. 1922. — *Wiener*, Schles. dermatol. Ges., Breslau, Sitzg. v. 6. V. 1922.

Ekzem: Abramowitz, Arch. of dermatol. a. syphilol. **5**, 664. 1922. — *Bloch, Br.*, Paris méd. **13**, 2. 1923 und XIII. dermatol. Kongr., München, Mai 1923. — *Gougerot* und *Blamoutier*, Bull. et mém. de la soc. méd. des hop. de Paris **38**, 739. 1922. — *Harris*, Arch. of dermatol. a. syphilol. **3**, 579. 1921. — *Jadassohn*, Dtsch. Naturforscher-Vers., Leipzig, Sitzg. v. 20. IX. 1922. — *Jaeger*, Schweiz. med. Wochenschr. **52**, 22. 1922 und Ann. de dermatol. et de syphiligr. **4**, 10 u. 109. 1923. — *Klauder*, Arch. of dermatol. a. syphilol. **5**, 486. 1922. — *Koelsch*, Zentralbl. f. Gewerbehyg. **9**, 203. 1921. — *Leiner*, Med. Klinik **18**, 1241. 1922. — *Leslie-Roberts*, Brit. med. journ. **3**, 262. 1922. — *Loewy*, Wien. med. Wochenschr. **71**, 858. 1921. — *MacCormac*, Proc. of the roy. soc. of med. **15**, 15. 1922. — *O'Keefe*,

Boston med. a. surg. journ. **185**, 194. 1921 und Journ. of the Americ. med. assoc. **78**, 483. 1922. — *Rajka*, Arch. f. Dermatol. a. Syphilis **141**, 32. 1922 und **143**, 204. 1923. — *Rosenbaum*, Med. Klinik 1923, Nr. 13. — *Sartorelli*, Gaz. d. osp. e d. clin. **42**, 614. 1921. — *Shannon*, Americ. journ. of dis. of childr. **23**, 392. 1922. — *Smith*, Glasgow med. journ. **99**, 160. 1923. — *Teleky* und *Brezina*, Internat. Übersicht über Gewerbekrankh. J. Springer 1921. — *Török*, Dermatol. Wochenschr. **76**, 273. 1923. — *Whitfield*, Lancet **201**, 61. 1921 und Brit. journ. of dermatol. a. syph. **34**, 331. 1922. — *Widal*, *Abrami* und *Joltrain*, Presse méd. **30**, 341. 1922.

Erythem-Urticaria-Quincke-Ödem: *Antona*, Policlinico, sez. prat. **29**, 1452. 1922. — *Bothe*, Schles. dermatol. Ges., Sitzg. v. 28. I. 1922. — *Chargin*, Arch. of dermatol. a. syphilol. **6**, 222. 1922. — *Corson* und *Sidlick*, Journ. of the Americ. med. assoc. **78**, 882. 1922. — *DaCosta*, Brazil. med. **2**, 259. 1921. — *Danel*, Bull. soc. dermatol. et de syph. **1921**, 449. 1921. — *Fordyce*, Arch. of dermatol. a. syphilol. **3**, 200. 1921. — *Freemann*, Arch. of dermatol. a. syphilol. **5**, 683. 1922. — *Guyot*, Southern med. journ. **14**, 115. 1921. — *Hahn* und *Kraupa*, Arch. f. Dermatol. u. Syphilis **136**, 425. 1921. — *Heimann*, Münch. med. Wochenschr. **69**, 968. 1922. — *Herrmann*, Klin. Wochenschr. **2**, 212. 1923. — *Hescheles*, Zeitschr. f. Kinderheilk. **34**, 177. 1922. — *Jacobi*, Arch. f. Dermatol. u. Syphilis **130**, 353. 1921. — *Jeanselme* und *Blamoutier*, Ann. de dermatol. et de syphiligr. **3**, 321. 1922. — *Joltrain*, Bull. et mém. de la soc. méd. des hop. de Paris **37**, 330. 1921. — *Kleeberg*, Berl. klin. Wochenschr. 1921, Nr. 22. — *Lambright*, Americ. journ. of the med. sciences **162**, 183. 1921. — *Lehner*, Wien. med. Wochenschr. 1923, Nr. 36. — *Lewin*, Arch. of dermatol. a. syphilol. **6**. 230. 1922. — *Loeb*, Archiv f. Dermatol. u. Syphilis **131**, 128. 1921. — *Michelson*, Acta dermato-venereol. **2**, 262. 1921. — *Milian* und *Périn*, Bull. soc. dermatol. et de syph. **1921**, 385. 1921. — *Nobl*, Wien. med. Wochenschr. **73**, 429. 1923. — *Pagniez* und *de Gennes*, Bull. et mém. de la soc. méd. des hop. de Paris **37**, 577. 1921. — *Pagniez*, *Vallery-Radot* und *Haguenau*, Bull. et mém. de la soc. méd. des hop. de Paris **37**, 1077. 1921. — *Pentagna*, Pediatria **30**, 308. 1922. — *Phillips*, Journ. of the Americ. med. assoc. **78**, 497. 1922. — *Pignet*, An. de dermatol. et de syphiligr. **2**, 184. 1921. — *Rebaudi*, XVII. riun. d. soc. ital. di dermatol. e sif. Bologna 1921, S. 371. — *Roch* und *Gautier*, Bull. et mém. de la soc. méd. des hop. de Paris **37**, 886. 1921. — *Scheer*, Arch. of dermatol. a. syphilol. **5**, 650. 1922. — *Török* und *Lehner*, Arch. f. Dermatol. u. Syphilis **132**, 401. 1921. — *Török*, *Lehner* und *Kenedy*, Arch. f. Dermatol. u. Syphilis **139**, 141. 1922. — *Turnbull*, Journ. of the Americ. med. assoc. **77**, 858. 1921. — *Weber*, Klin. Wochenschr. **1**, 998. 1922. — *Wertheimer*, Arch. of dermatol. a. syphilol. **5**, 551. 1922. — *Widal* und *Vallery-Radot*, Gaz des hop. civ. et milit. **94**, 277. 1921. — *Wise* und *Abramowitz*, Arch. of dermatol. a. syphilol. **5**, 297. 1922.

Arzneischädigung: Salvarsan (Arsen): *Aramburu*, Rev. espanola de urol. y de dermatol. **23**, 57. 1921. — *Bargues*, Bull. de soc. dermatol. et de syph. **1921**, 244. 1921. — *Boutelier*, Gaz. des hop. civ. et milit. **96**, 253. 1923. — *Chargin*, Arch. of dermatol. a. syphilol. **4**, 270. 1921. — *Du Bois*, Rev. méd. de la Suisse romand. **42**, 729. 1922. — *Duhot*, Rev. belge d'urol. et de dermato-syphiligr. **4**, 13. 1921. — *Emery* und *Morin*, Bull. méd. **35**, 528. 1921. — *Flandin* und *Tzanck*, Cpt. rend. des séances de la soc. de biol. **85**, 993. 1921. — *Frei*, Schles. dermatol. Ges., Breslau, Sitzg. v. 6. V. 1922. — *Frei* und *Tachau*, Arch. f. Dermatol. u. Syphilis **141**, 152. 1922. — *Galewsky*, Dermatol. Wochenschr. **73**, 817. 1921. — *Galliot*, Ann. des maladies vénér. **17**, 387. 1922. — *Girbal*, Paris méd. **11**, 464. 1921. — *Golay*, Rev. méd. de la Suisse romand. **42**, 34. 1922. — *Gougerot* und *Blamoutier*, Bull. et mém. de la soc. méd. des hop. de Paris **38**, 598. 1922. — *Gutmann*, Dermatol. Zeitschr. **35**, 135. 1921. — *Harry*, Dermatol. Zeitschr. **37**, 305. 1923. — *Hauck*, Arch. f. Dermatol. u. Syphilis **130**, 260. 1921. — *Heyn*, Dtsch. med. Wochenschr. **48**, 767. 1922. — *Jadassohn*, Dtsch. med. Wochenschr. **48**, 19. 1922. — *Jeanselme*

und *Pomaret*, Ann. de méd. **10**, 467. 1921. — *Kopaczewsky*, Gaz. des hop. civ. et milit. **94**, 728. 1921. — *Krott*, Arch. f. Dermatol. u. Syphilis **141**, 9. 1922. — *Krösing*, Münch. med. Wochenschr. **70**, 164. 1923. — *Kumer*, Dermatol. Wochenschr. **73**, 937. 1921. — *Kusnitzky* und *Langner*, Berl. klin. Wochenschr. **58**, 1534. 1921. — *Lees*, Brit. journ. of dermatol. a. syphilol. **34**, 339. 1922. — *Lewin*, Dermatol. Wochenschr. **72**, 278. 1921. — *Moore* und *Keidel*, Arch. of internal med. **27**, 716. 1921. — *Polland*, Dermatol. Zeitschr. **36**, 249. 1922. — *Pomaret* und *Blamoutier*, Bull. de dermatol. et de syph. **1922**, 115. 1922. — *Rosen*, Arch. of dermatol. a. syphilol. **6**, 98. 1922. — *Schiff*, Ann. des maladies vénér. **16**, 25. 1921. — *Schumacher*, Zentralbl. f. Haut- u. Geschlechtskrankh. **1**, 537. 1921. (Ausführliche Literatur.) — *Silberstein*, Nordostdtsch. dermatol. Ges., Danzig, Sitzg. v. 24. IX. 1922. — *Soltmann*, Berl. klin. Wochenschr. **58**, 9. 1921. — *Stokes* und *Cathcart*, Arch. of dermatol. a. syphilol. **7**, 14. 1923. — *Stokes* und *Goeckermann*, Arch. of dermatol. a. syphilol. **4**, 850. 1921. — *Stühmer*, Dermatol. Zeitschr. **34**, 304. 1921. — *Thiroux*, Cpt. rend. des séances de la soc. de biol. **88**, 491. 1923. — *Wise* und *Parkhurst*, Arch. of dermatol. a. syphilol. **6**, 542. 1922. — *Wirz*, Dermatol. Wochenschr. **75**, 1213. 1922.

Quecksilber: Almkvist, Arch. f. Dermatol. u. Syphilis **129**, 14. 1921 und **141**, 342. 1922. — *Bernáldez*, Rev. méd. de Sevilla **40**. 1921. — *Gottron*, Berl. dermatol. Ges., Sitzg. v. 20. VI. 1922. — *Gougerot* und *Blamoutier*, Bull. et mém. de la soc. méd. des hop. de Paris **38**, 868 u. 873. 1922. — *Hayek*, Arch. f. Dermatol. u. Syphilis **130**, 284. 1921. — *Klaar*, Wien. klin. Wochenschr. **35**, 266 u. 297. 1922. — *Kogutowa*, Polska gazeta lekarska **1**, 6. 1922. — *Langer*, Med. Klinik **18**, 1406. 1922. — *Nielsen*, Verh. d. dänisch. dermatol. Ges. 1920/21, 68. — *Rosenthal*, Berl. dermatol. Ges., Sitzg. v. 9. I. 1923. — *Sieben*, Dtsch. med. Wochenschr. **49**, 444. 1923. — *Wolf*, Münch. med. Wochenschr. **68**, 1678. 1921.

Wismut: Gaston und *Pontoizeau*, Bull. soc. de dermatol. et de syph. **1922**, 382. 1922. — *Hudelo* und *Richon*, Bull. soc. de dermatol. et de syph. **1923**, 72. 1923. — *Lehner*, Börgy. Urol. Vener. Szemle **1**, 131. 1923 u. Dermatol. Wochenschr. 1923. Nr. 37. — *Pinard* und *Marassi*, Bull. et mém. de la soc. méd. des hop. de Paris **38**, 1434. 1922. — *Simon* und *Bralez*, Bull. méd. **36**, 523. 1922. — *Sloth*, Hospitalstidende **65**, 49. 1922.

Cutanproben (*Hämoklasische Krise*): *Aoki*, Japan. Zeitschr. f. Dermatol. u. Urol. **22**, 925. 1922. — *Cohen*, Journ. of the Americ. med. assoc. **76**, 377. 1921. — *Cooke*, Proc. of the New York pathol. soc. **21**, 8. 1921. — *Engmann* und *Wander*, Arch. of dermatol. a. syphilol. **3**, 223. 1921. — *Grosser* und *Keilmann*, Klin. Wochenschr. **1**, 2326. 1922. — *Haguenau*, Bull. méd. **36**, 776. 1922. — *Herman*, Americ. journ. of dis. of childr. **24**, 221. 1922. — *Jacquelin* und *Richet fils*, Cpt. rend des séances de la soc. de biol. **84**, 18. 1921. — *van Leeuwen*, *Bien* und *Varekamp*, Münch. med. Wochenschr. **69**, 1690. 1922. — *LeNoir*, *Richet fils* und *Renard*, Bull. et mém. de la soc. méd. des hop. de Paris **37**, 1283. 1921. — *Leo-Wolf*, Klin. Wochenschr. 1922, Nr. 28. — *Mackenzie* und *Baldwin*, Proc. of the soc. f. exp. biol. a. med. **18**, 214. 1921. — *Müller, E. F.*, Med. Klinik 1923, Nr. 17 und Zeitschr. f. d. ges. exp. Med. **32**, 120. 1923. — *Nathan*, Arch. f. Dermatol. u. Syphilis **138**, 246. 1922. — *Prausnitz* und *Küstner*, Zentralbl. f. Bakteriol., Parasitenk. u. Infektionskrankh., Abt. I, Orig., **86**, 160. 1921. — *Rackemann*, Americ. journ. of the med. sciences **163**, 87. 1922. — *Ramirez*, New York med. journ. **114**, 320. 1921. — *Roch* und *Saloz*, Bull. et mém. de la soc. méd. des hop. de Paris **37**, 888. 1921. — *Schiff*, Rev. méd. de la Suisse romand. **41**, 509. 1921. — *Sidlick* und *Knowles*, Americ. journ. of dis. of childr. **23**, 316. 1922. — *Strickler*, Journ. of the Americ. med. assoc. **77**, 910. 1921 und **79**, 808. 1922.

(Die ausländische Literatur wurde zum großen Teil dem Zentralbl. f. Haut- u. Geschlechtskrankh. entnommen.)

Dermatitis xerodermoides.

Von
Dr. med. Rolf Griesbach.

(Eingegangen am 22. August 1923.)

Unter diesem Namen fasse ich ein Krankheitsbild einer Zwischenstufe des Erythema solare und des Xeroderma pigmentosum zusammen, welches bisher möglicherweise schon beobachtet, aber m. W. in der gesamten Literatur als solches in seiner anamnestischen, klinischen und pathogenetischen Eigenart noch nicht beschrieben worden ist. Die Erkennung dieser allerdings seltenen Krankheit ist aus dem Grunde so wichtig, weil sie dem beginnenden Xeroderma pigmentosum sehr ähnlich sieht und man daher geneigt ist, die Prognose infaust zu stellen. Bei geeigneter Therapie der Dermatitis xerodermoides ist die Prognose dagegen gut.

Vor einigen Wochen kam eine 21jährige Patientin zu mir mit einem „Sonnenbrand" auf den Streckseiten der Arme und auf den vom Kleide unbedeckten Hautpartien am Hals und im Nacken. Sie hatte vorher führende Dermatologen konsultiert; die einen sprachen es für ein rezidivierendes, aber an sich harmloses Erythema solare an, die andern diagnostizierten beginnendes Xeroderma pigmentosum mit ungünstiger Prognose. In beiden Fällen Therapie *nulla*.

Auf die überaus wichtige Anamnese will ich näher eingehen [die Krankengeschichte wurde mir durch die Intelligenz und gute Beobachtung der Patientin (Studentin) sehr erleichtert]:

Eine Großmutter mütterlicherseits an Unterleibskrebs gestorben. Mutter nach einer Unterleibsoperation gestorben. Vater 53 Jahre, lebt, gesund. Vater und Mutter sehr pigmentreich: tiefschwarze Haare und Augen (Vorfahren mütterlicherseits rein romanische Rasse). Konsanguinität unter Ehegatten in der ganzen Ascendens nicht vorhanden. Irgendwelche Hautkrankheiten, auch Degenerationszeichen, wurden in der Familie nie beobachtet. Ein Bruder, 28 Jahre, auch tiefschwarz, vollkommen gesund, neigt nicht zu Sonnenerythemen. Patientin selbst als Kind nie krank gewesen, insbesondere keine Hauterscheinungen. Im 11. Lebensjahr trat gelegentlich einer Wanderung im Hochsommer an den unbedeckten Körperteilen (Gesicht blieb frei!) ein starker Sonnenbrand auf, der nach 8 Tagen unter der bekannten Schuppung mit Jucken restlos verschwand. Die in ihrer Begleitung befindlichen Freundinnen gleichen Alters hatten keinen Sonnenbrand davongetragen. Menarche mit $14^1/_2$ Jahren. Gleichzeitig mit dem Auftreten der ersten Menstruation (im Frühjahr) bemerkte sie kaum schmerzhafte, kleine, rote Flecken auf beiden Handrücken, die 14 Tage bestanden und bei Eintritt kühlerer Witterung verschwanden. Im gleichen Sommer blieb die Menses 4 Monate wieder aus. Hauterscheinungen traten erst wieder im nächsten Frühjahr durch Sonnenbelichtung auf und erstmalig wiederum im Anschluß mit dem Einsetzen der Menses. Von dieser Zeit an hatte sie in jedem Sommer an den Streckseiten der Arme, auf Brust- und Rückenkleidausschnitt eine *dauernd* bestehende starke Rötung, die oft Jucken, aber keine Schmerzen verursachte. Die betroffenen Stellen waren

immer trocken, fühlten sich heiß, dünn und pergamentartig an. Gesicht und Hände blieben immer *frei*. Parallellaufend mit der Menstruation verstärkten sich die Symptome erheblich während dieser und blaßten etwas ab beim Sistieren der Menses. Menses alle 20 Tage; Dauer 4—5 Tage, ohne besondere Beschwerden. Beim Einsetzen der kälteren Jahreszeit verschwanden die Merkmale *restlos*. 1923 beim Einsetzen der intensiveren Sonnenstrahlen wurden die Erscheinungen so stark (vor allem trat jetzt auch Schmerzhaftigkeit in Form von Brennen auf), daß sie sich wiederum entschloß, ärztliche Hilfe aufzusuchen.

Befund: Großes, normal gewachsenes Mädchen in gutem Ernährungszustand mit entsprechend ausgebildeter Muskulatur und Fettpolster. Haare dicht, dunkel; Augen schwarz. Leichte Myopie. Innere Organe o. B. Keine Lichtscheu; keine Degenerationsmerkmale. Leichte Seborrhoea oleosa im Gesicht und oberen Nacken- und Brustdrittel. Keine Cutis marmorata, keine Sommersprossen. Dermographie nicht vorhanden. Hautsensibilität intakt. Auf dem Nasenrücken ein seit dem 3. Lebensjahr angeblich durch einen Sturz entstandenes stecknadelkopfgroßes Melanom. Auf dem linken Oberschenkel in Hüfthöhe daumennagelgroßer, kaffeebrauner Naevus.

Unter keinerlei Anzeichen einer Mitbeteiligung im Gesicht und an den Händen zeigt sich an den Streckseiten beider Arme und auf Brust und Rücken in Form des Halskleidausschnittes ein diffuses Erythem; die befallenen Partien sind leicht ödematös geschwollen, auf Druck schmerzhaft, fühlen sich heiß an, zeigen eine trockene Beschaffenheit und ein dünnes pergamentähnliches Aussehen. An einzelnen Stellen treten punktförmige Bläschen, an anderen leichte Epithelverletzungen vereinzelt zutage.

Ich brachte diese Dermatitis mit der von mir modifizierten *Unna*schen Kühl-Pasta zinci mollis: Pellidol 1,0; Ol. Lini 15,0; Aq. *calcis* 10,0; Zinc. oxyd., Cretae aa ad 50,0, im verdunkelten Zimmer innerhalb 36 Stunden unter starker Desquamation zum völligen Rückgang. Dann ließ ich tagsüber Ultrazeozonpaste auf die entblößten Hautpartien auftragen mit dem Erfolg, daß trotz intensivster Sonnenbestrahlung neue Erscheinungen nicht mehr auftraten. Die nach 10 Tagen stattgehabte Nachuntersuchung ergab: Restitutio ad integrum bis auf zwei auf dem rechten Arm befindliche (früher angeblich nicht dagewesene!) kaum sichtbare, knapp stecknadelkopfgroße, hellbraune Pigmentierungen, die leicht über die Cutis erhaben an Epheliden erinnerten und unter der Lupe geringe Abschilferung zeigten. Sonst zeigen sich nicht die geringsten Veränderungen einer überstandenen Dermatitis. Auch das histologische Bild ergab keine Besonderheiten! Dieser Zustand hält unter den gleichen äußeren Verhältnissen, wie früher, bereits in der 7. Woche an, allerdings nicht ohne Ultrazeozonschutz, der bisweilen gegen die allzu starke Mittagsonne aufgetragen wird. (Ich werde den Fall weiter beobachten und nach Jahren über den dann bestehenden Status berichten.)

Im Anschluß an diesen Fall erinnerte ich mich an eine andere Patientin, die mir vor 3 Jahren zu Gesicht kam, und die ich — da ich damals der Dermatitis noch weniger Bedeutung schenkte — leider aus den Augen verlor.

Es handelte sich ebenfalls um ein tiefschwarzes, junges Mädchen von 17 Jahren, die seit 4 Jahren jedes Frühjahr ein Lichterythem nur auf beiden Armen mit geringen subjektiven Beschwerden bekam ohne irgendwelche schwereren Nachwirkungen in Form von Pigmentationen, Teleangiektasien, Atrophien usw., wie sie das Xeroderma pigm. zeitigt. Eltern und Geschwister waren gesund, alle dunkelfarbig. Eine Verschlimmerung des Leidens habe sie in den 4 Jahren nicht feststellen können, jedoch bemerkte sie jedesmalig eine Verstärkung der Erscheinungen, wenn sie menstruierte. Beim Tragen von Kleidern mit langen Ärmeln (insbesondere von roter Farbe) seien Symptome nicht aufgetreten.

In vorliegenden Fällen handelt es sich um ein übereinstimmendes Krankheitsbild, welches — abweichend vom Erythema solare durch die Periodizität, durch den subacuten Verlauf und die auftretenden Pigmentationen; vom Xeroderma pigmentosum vor allem durch den späten Beginn, die Lokalisation und die relative Benignität — durch folgende Charakteristica gekennzeichnet ist:

1. Auf Grund einer seiner Art nach noch nicht ergründeten (degenerativen?) Disposition einerseits und einer Überempfindlichkeit der Haut gegen Lichteinwirkung andererseits setzt jedes Frühjahr bei Beginn stärkerer Sonnenstrahlung eine heftige, juckende, leicht schmerzhafte erythematöse Dermatitis an den der Sonne exponierten Hautpartien ein, wobei Gesicht und Hände meist davon verschont bleiben.

2. Erst bei Eintritt kälterer Witterung (Herbst) verschwindet diese Dermatitis, ohne Hautschädigungen im Gefolge gehabt zu haben.

3. Die Krankheit scheint hauptsächlich bei pigmentreichen, weiblichen Individuen vorzukommen.

4. Die Dermatitis verstärkt sich regelmäßig zur Zeit der Menses in intensiverer Weise, als es sonst bei Hautkrankheiten beobachtet wird und blaßt beim Aufhören derselben zu der vorher bestandenen Norm ab.

5. Der Beginn der Erkrankung fällt ungefähr mit der Pubertätszeit zusammen.

6. Prognostisch ist das Leiden — wenn keine Therapie erfolgt — als ein absolut chronisch-periodisches anzusehen, doch tritt selbst nach 6 jährigem Bestehen keine Verschlimmerung oder bemerkenswerte Hautveränderung ein.

7. Therapeutisch ist die Dermatitis xerodermoides durch Schutz vor Sonnenbestrahlung vermittelst Ultrazeozonpaste im klinisch-symptomatischen Sinne heilbar.

ad 1. Überempfindlichkeit der Haut gegen Sonnenlicht ist insbesondere bei blonden Individuen in Form der Dermatitis solaris bekannt. Die chronische Periodizität kennen wir nur beim Xeroderma pigmentosum. Bei diesem handelt es sich nach seinem Entdecker *Kaposi* und den meisten anderen Autoren ebenfalls um eine krankhafte Disposition der Haut, die er „Senilitas cutis praecox" nennt, plus einer Insolation; jedoch beginnt das Xerod. pigm. *stets* zuerst im Gesicht und Handrücken *ohne* subjektive Beschwerden.

ad 2. Nach raschem Abklingen des Primärerythems beim Xerod. pigm. treten dann die mannigfachsten Hautveränderungen auf, die sich in Pigmentationen, narbenähnlichen Atrophien, Teleangiektasien mit späterer papillomatöser und carcinomatöser Entartung offenbaren.

ad 3. Nach *Pick* kommt das Xerod. pigm. am häufigsten vor bei blonden Individuen, deren Eltern von dunkler Farbe sind. (Im Hinblick auf diese Erfahrung wäre es kein allzu kühner Schluß, zu behaupten: Hätte in unserem 1. Falle dieser weibliche Nachkomme dunkler Eltern

nicht den natürlichen Pigmentschutz ererbt und wäre *blond* geworden, so wäre die Möglichkeit gegeben, daß es schon in frühester Jugend zur Ausbildung eines typischen Xerod. pigm. gekommen wäre.) Das Xerod. pigm. ist bei beiden Geschlechtern gleich häufig beobachtet worden. *Adrian* und *Forster* wiesen nach, daß Konsanguinität der Eltern eine große Bedeutung beim Zustandekommen des Xerod. pigm. haben muß. Auch finden wir häufig in der von der Krankheit befallenen Nachkommenschaft Degenerationsmerkmale; beides fehlt in unserem Falle von Dermatitis xerodermoides.

ad 4. Ein Zusammenhang des Xerod. pigm. mit Genitalfunktionen des weiblichen Geschlechtes, insbesondere der Menstruation, ist m. W. noch nicht beobachtet worden. Dagegen sind andere Hautaffektionen durch Störung der innersekretorischen Korrelation, vor allem auch dysmenorrhoischer Art, bekannt; in offensichtlichster Weise zeigt dies die von *Matzenauer* und *Polland* beschriebene Dermatitis dysmenorrhoica.

ad 5. Was das erste Auftreten der Dermatitis xerodermoides anlangt, so kann ich mich nach nur 2 beobachteten Fällen diesbezüglich noch nicht festlegen, jedenfalls scheint die Pubertätszeit als ein wichtiger auslösender Faktor angesehen werden zu müssen, zumal in Anbetracht der erwiesenen Zusammenhänge mit den Genitalfunktionen. Im Gegensatz zu unseren Fällen muß als feststehende Norm anerkannt werden, daß das Xerod. pigm. in seiner typischen Form *immer in allerfrühester Jugend*, d. h. im 1. und 2. Lebensjahr, entsteht. Fälle, in denen das Xerod. pigm. erst bei Greisen auftrat, wie *Falcao* berichtet, werden wohl mit Recht in der Literatur bezweifelt, doch auch *Unna* bezeichnet seine „Seemannshaut" als „Xeroderma der Erwachsenen". Zugegeben, daß es in seltenen Fällen atypischer Xerod. pigm. zu einer erst in späteren Jahren auftretenden Hauterscheinung kommt, so sind sich die diesbezüglich berichtenden Autoren *Schwimmer*, *Schütte*, *Neumann*, *Matzenauer*, *Mendes da Costa* und *Thibierge* über die dem typischen Xerod. pigm. absolut homologe Progredienz im Sinne infauster Prognose einig. Möglicherweise handelt es sich auch gar nicht um Xerod. pigm., insbesondere bei den von *Heitzmann*, *Balzer*, *Hutchins* und *Hutchinson* beschriebenen Spätfällen, sondern um Dermatitides xerodermoides mit den von mir beschriebenen Symptomen. Sicherlich anzunehmen ist diese Möglichkeit bei 2 Fällen *Matzenauers*, deren Erkrankungsbeginn auch in die Pubertätszeit fällt.

ad 6. Wenn auch *Herxheimer* und *Hildebrand* hervorheben, daß das Xerod. pigm. nicht absolut ein frühzeitiges Ende herbeiführt, wenn *W. Kerl* in der Wiener medizinischen Gesellschaft einen Fall von seit frühester Kindheit bestehendem Xerod. pigm. mit relativ gutartigem Verlauf und einer seit 16 Jahren bestehenden Heilungstendenz einesUblithelioms vorstellt, wenn *Riehl*, *Risso* u. a. Fälle beobachtet haben, die seit frühester Kindheit bestehen und kaum progredient sind, so weisen

andererseits die meisten Autoren (*Kaposi*, *Greef*, *Tenneson-Dauseux*, *Brayton*, *Vidal*, *Rüder*, *Elsenberg*, *Anderson* u. a.) darauf hin, daß der Tod meist vor dem 12. Lebensjahre eintritt. Die Kinder erliegen schnell der Krebskachexie, ohne daß sich in inneren Organen Metastasen finden.

ad. 7. Die Therapie ist dagegen im großen und ganzen auch durch Ultrazeozonpaste machtlos. M. E. ist bei der Dermatitis xerodermoides der Ausbruch des Erythems prophylaktisch durch geeignete Mittel zu verhindern. Bei bereits ausgebrochener Dermatitis hat sich mir die oben angeführte Paste gut bewährt.

Ich bin mir vollauf bewußt, daß diese Charakteristik einer neuen Lichtaffektion der Haut durch Beschreibung zweier Fälle noch der Vollständigkeit entbehrt, doch gab mir die Seltenheit der Erkrankung keine Gelegenheit, mehr Material zu bearbeiten. Trotz allem halte ich mich nach meinen Beobachtungen und Darlegungen für berechtigt, für dieses Krankheitsbild den neuen Namen Dermatitis xerodermoides einzuführen, da ich mich nicht entschließen konnte, in diesen Fällen die Diagnose Xeroderma pigmentosum (selbst nicht atypicum!) zu stellen.

Jedenfalls wäre es von großem Interesse, wenn von anderer Seite ähnlichen Fällen besondere Aufmerksamkeit zugewandt würde, um die engeren ätiologischen Beziehungen der Dermatitis xerodermoides zum Xeroderma pigmentosum festzustellen.

Literatur.

Adrian, in *Joseph*, Lehrbuch der Hautkrankheiten. — *Anderson*, Brit. journ. of dermatol. 1892. — *Balzer*, Ann. de dermatol. et de syphiligr. 1897. — *Brayton*, Journ. of cut. a. genito-urin. dis. 1892. — *Elsenberg*, Arch. f. Dermatol. u. Syphilis **22**. — *Falcao*, Ann. de dermatol. et de syphiligr. 1894 u. 1896. — *Forster*, in *Joseph*, Lehrbuch der Hautkrankheiten. — *Greef*, Arch. f. Augenheilk. **42**. — *Heitzmann*, Arch. of dermatol. a. syphilol. 1878. — *Herxheimer* und *Hildebrand*, Münch. med. Wochenschr. 1900. — *Hutchins*, Journ. of cut. a. genito-urin. dis. 1893. — *Hutchinson*, Arch. of surg. **3** u. **5**. — *Jarisch-Matzenauer*, Lehrbuch der Hautkrankheiten. — *Joseph*, Lehrbuch der Hautkrankheiten. — *Kaposi*, Arch. f. Dermatol. u. Syphilis **22**, **28**, **47**, **48** u. **51**. — *Kerl*, Münch. med. Wochenschr. 1917, Nr. 25, S. 816. — *Löwenbach*, in *Mraček*, Handb. d. Hautkrankh. Bd. III, S. 240. — *Matzenauer*, Arch. f. Dermatol. u. Syphilis **52**. — *Mendes da Costa*, Weekblaad van het Nederlandsch tijdschr. v. geneesk. 1899. — *Neumann*, Arch. f. Dermatol. u. Syphilis **48**. — *Pick*, Über Melanosis lentic. progr. Arch. 1884. — *Polland*, Arch. f. Dermatol. u. Syphilis 1921, 131. — *Riecke*, Lehrbuch der Hautkrankheiten. — *Riehl*, Wien. med. Wochenschr. 1887. — *Risso*, Boll. d. R. accad. di med. di Genova 1891. — *Rüder*, Diss. Berlin 1880. — *Schlütte*, Dermatol. Zeitschr. 1894. — *Schwimmer*, Internat. dermatol. Kongr., Paris 1889. — *Tenneson-Dauseux*, Ann. de dermatol. et de syphiligr. 1893. — *Thibierge*, Internat. dermatol. Kongr., Paris 1889. — *Unna*, Monatschr. f. prakt. Dermatol. **17**. — *Unna*, Histopathologie der Haut. 1894. — *Vidal*, Ann. de dermatol. et de syphiligr. 1883.

(Aus der I. Dermatologischen Abteilung der Allgemeinen Poliklinik in Wien [Vorstand: Prof. Dr. *G. Nobl*].)

Zur Kenntnis des Herpes zoster generalisatus.

Von

Dr. Wolfgang Löwenfeld,

Assistent der Abteilung.

(Eingegangen am 22. August 1923.)

Während der Befund einzelner aberrierter Bläschen bei typischen Zosterausbrüchen ein nicht zu seltenes Vorkommnis darstellt, ist die Anzahl jener Fälle, wo eine disperse Ausstreuung von dem Hauptherd entfernter Einzelefflorescenzen bei bestehender systematisierter Zostereruption zu beobachten ist, nicht allzu groß.

Doch sind seit der ersten Beschreibung *Haslunds* eine Reihe solcher als *Herpes zoster generalisatus* zu bezeichnender Formen in der Literatur niedergelegt worden. Schon vor Jahren wurden solche Fälle von *Weidenfeld, Ullmann, Lipschütz* in der Wiener dermatologischen Gesellschaft demonstriert, auch *Ehrmann* berichtete dort über hierhergehörige Beobachtungen. In Publikationen von *Beyer, Fischl, v. Zumbusch, Trýb, Fasal, Steuer* wird nicht nur das klinische Bild dieser Erkrankung gezeichnet, sondern vielfach auch ihre Pathogenese einer eingehenden Betrachtung unterzogen. Hieran reihen sich Veröffentlichungen ausländischer Autoren; *Parounagian* and *Goodman*, die selbst in letzter Zeit wiederum einen solchen Fall beschrieben haben, führen auch eine Anzahl einschlägiger Beiträge englischer und französischer Autoren an, so von *Pernet, Mackay, Jeanselme* und *Leredde, Arkwright, Corlett, Schamberg* u. a.

Eine Reihe solcher Fälle hat *Nobl* verzeichnet: Aus dem Jahre 1911 stammt der Bericht über einen 74jährigen Mann, der an einem gangränösen Herpes zoster des linken 3. Dorsalsegmentes erkrankte und disperse Aussaat teils varicelloider, teils nekrotischer Einzelefflorescenzen aufwies und bei dem auch die Gaumenschleimhaut affiziert war. Anläßlich der Vorstellung eines 83jährigen Mannes mit gangränösem Herpes zoster der Hinterhaupt-Nackengegend und nachfolgender Generalisierung konnte *Nobl* in der Wiener dermatologischen Gesellschaft im Juli 1913 auf 4 Beobachtungen ähnlicher Natur hinweisen. Es hat dann *Nobl* ferner im Jahre 1918 in derselben Gesellschaft einen 57jährigen Patienten mit Herpes zoster der linken unteren Cervicalganglien vorgestellt, der wegen der pustulösen Beschaffenheit des angeschlossenen Gesamtausbruches zunächst als blatternverdächtig ins Infektionsspital gebracht worden war, bei dem außerdem eine dichte Eruption der Gaumenschleimhaut vorhanden war.

3 Fälle kamen in den Jahren 1917 bis 1923 in der Ambulanz der I. Dermatologischen Abteilung der allgemeinen Poliklinik zur Beobachtung:

1. I. R., 64jährige Frau. Hämorrhagisch-gangräneszierender Zoster der linken oberen Brusthälfte und des Oberarms mit verstreuten Bläschen rechts am Rücken und am rechten Oberarm.

2. R. R., 18jähriger Mann. Herpes zoster der rechten Glutäalgegend. Singuläre Efflorescenzen am Stamm verteilt. Mäßige Schwellung der Inguinaldrüsen.

3. A. B., 62jährige Frau, mit gangränösem Herpes zoster intercostalis links am Thorax, Schwellung der Axillardrüsen, einzelne verstreute Bläschen am Stamm rechts und an der linken Oberlippe.

Des weiteren soll hier über 3 Patienten berichtet werden, die die gleiche Erkrankung aufwiesen:

Aus der Privatpraxis des Herrn Prof. *Nobl* entstammen die folgenden 2 Beobachtungen.

1. B. L., 44 Jahre, Beamter, April 1916. Nach typischen Prodromalerscheinungen Zosterausbruch, dem 4. linken Intercostalnerven entsprechend. Die komplette, frühzeitig bereits mit aberrierenden Bläschen einhergehende Aussaat (mäßiges Übergreifen über die Medianlinie an Rücken und Thorax) gedeiht nach einwöchigem Bestande zu hämorrhagischen Höhetypen. In diese mit subfebrilen Temperaturen einhergehende Entwicklungsperiode fällt die augenfällige Einstreuung unregelmäßig verteilter, hirse- bis hanfkorngroßer, gedellter, halonierter Efflorescenzen im Bereiche der Brust von Clavicular- bis Zwerchfellhöhe, am Rücken beiderseits vom Schultergürtel bis in die Lendengegend, an den Oberarmen und schon viel spärlicher an den Beugeflächen der Vorderarme. Solche Blüten sind etwa 70 zu zählen. An vielen derselben ist in den nächsten Tagen die hämorrhagische bzw. nekrotische Umwandlung zu sehen.

2. G. L., 60 Jahre, Fabrikant, November 1918. Anamnese, innere Organe o. B. Bandförmige, den 5.—7. rechten Intercostalraum einnehmende Zostereruption auf diffus tiefrotem Grund. Rechtsseitige Achseldrüsen multipel geschwellt, druckempfindlich. Etwa 10 Tage nach dem Ausbruch schießen typische, kleinlinsengroße, colliquative Bläschen an der linken Thoraxhälfte, in der oberen Abdominalregion, am Schultergürtel, einzeln an der Stirne und besonders reichlich an den Beugeflächen der Arme auf. Cubitaldrüsen jetzt intumesciert, Mundschleimhaut frei. Die am primären Herde zu verfolgende nekrotische Umwandlung stellt sich an vielen der Sekundärefflorescenzen gleichfalls ein, nur mit dem Unterschiede, daß hier vom Blasenausbruch bis zur Nekrose wesentlich kürzere Zeit vergeht. Während der ersten 14 Tage Temperatursteigerungen bis 38,5°.

3. L. Sch., 22jähriger Student, Poliklinik, 11. VII. 1923. Eltern am Leben, als Kind Scharlach, Masern, Gelbsucht und Lungenspitzenkatarrh, ferner, wie er mit Bestimmtheit angibt, im Kindesalter Schafblattern; während des Krieges 2mal gegen Blattern geimpft. Seit etwa einer Woche Brennen und Jucken an der rechten Brustseite. Mittelgroßer, wenig kräftiger junger Mann von etwas fettleibig-pastösem Habitus und anämischer Gesichtsfarbe; entsprechend dem rechten 9.—11. Intercostalsegment auf diffus geröteter, gürtelförmig die Brust umgreifender Basis eine Anzahl von Gruppen typischer Herpes zoster-Bläschen. Schwellung der Axillardrüsen und Temperatursteigerungen bis 38°. Probeexcision: charakteristisches Bild colliquativer, intraepithelialer Blasenbildung mit ballonierender Degeneration der Epithelzellen, im Corium entzündliche perivasculäre Infiltrate. 2 Tage später die Blasenefflorescenzen weiter ausgebreitet, zum Teil zu großen, matschen, gedellten Blasen mit gelblichem Inhalt konfluiert, andere wieder blauviolett verfärbt, hämorrhagisch. Gleichzeitig an Stamm und Hals einzelne, nicht dichtstehende Bläschen und Pustelchen auf entzündlich gerötetem Grunde. 3 Tage später die primäre Eruption schwer nekrotisch umgewandelt: auf einem 10—15 cm

breiten, stark geröteten, bandförmig die rechtsseitige Thoraxhälfte umgreifenden, mit zahlreichen, landzungenartigen Ausläufern versehenem Areal nur mehr in den Randpartien einzelne kleinere und größere, vielfach schon geplatzte Blasen, die zentralen Anteile von einer ziemlich zusammenhängenden, schwärzlich mißfarbigen, hämorrhagisch-nekrotischen Schorfmasse eingenommen, in der einzelne abgestoßene Teile zur Bildung tiefer, lochartiger wie ausgestanzter Defekte geführt hatten. Über den ganzen Stamm, Brust, Rücken, Bauch, Gesäß reichlich Einzelefflorescenzen verstreut, alle auf lebhaft entzündlich geröteter Basis aufsitzend, verschiedenen Stadien der Eruption entsprechend: Neben jungen, stecknadelkopfgroßen Bläschen und ganz oberflächlich in der Epidermis gelegenen Pusteln größere, bis hellerstückgroße Blasen, die meist schon getrübten Inhalt und leichte Dellung aufwiesen; vielfach im Zentrum solcher Blasen auch schon nekrotische Umwandlung: Schorfbildung, oder um den zentralen nekrotischen Belag der Halo einer matschen Blase. Weniger reichlich solche einzelstehende Efflorescenzen im Gesicht bis zum Capillitium emporreichend und an den Armen und Händen, spärlicher noch an den unteren Extremitäten, wo die letzten einzeln verstreuten Manifestationen etwa in der Wadenhöhe abschnitten. Nirgends außerhalb des Hauptherdes eine etwa dem Verlauf eines Hautneuroms entsprechende Gruppierung: wo, wie an Brust und Rücken, dichtere Einstreuung der Blüten vorhanden war, traten diese wohl zu kleinen, unregelmäßigen Gruppen zusammen. Die Mundschleimhaut frei, die Axillardrüsen stärker geschwollen, die übrigen tastbaren Lymphknoten ebenfalls leicht geschwellt. Tägliche Temperatursteigerungen bis über 38°, im Harn kein Albumen.

Unter Borsalbenverband in den nächsten Tagen Abstoßung der nekrotischen Partien des Zosterherdes; es liegt nun eine große, vielfach gezackte und polycyclisch begrenzte, mehrfach eingeschnürte, erythematös umrandete Geschwürsfläche vor, ähnlich einer Verbrennung 3. Grades. Die zunächst eitrig belegte Oberfläche reinigt sich im weiteren Verlauf rasch und ist noch vor Ablauf von Wochenfrist von gereinigten Granulationen eingenommen, gleichzeitig ist die Rötung der Randpartien abgefallen, es besteht kein Fieber mehr. Die disperse Aussaat ist gleichfalls größtenteils in Rückbildung begriffen, doch läßt sich daneben das neuerliche Aufschießen einzelner kleiner Pusteln insbesondere am Rücken beobachten. Am 23. VII., also 12 Tage nach dem Auftreten der ersten Erscheinungen, am primären Prozeß weitere Heilungsfortschritte, die Einzelefflorescenzen durchwegs in Involution oder schon rückgebildet. Im ganzen betrug die Zahl der disseminierten Efflorescenzen über 150.

Faßt man das, was sich aus den hier angeführten Fällen, sowie aus den Angaben der Literatur über den klinischen Verlauf solcher Erkrankungen ergibt, zusammen, so ist folgendes hervorzuheben: In allen Fällen handelt es sich primär um typische, der regionären Verzweigung bestimmter sensibler Nerven entsprechende Zosterausbrüche. Am häufigsten scheinen die Dorsalsegmente befallen zu werden, gelegentlich können auch die Cervicalnerven oder Trigeminusäste betroffen werden, hingegen scheint es, als ob die Sakralnerven und die sensiblen Verzweigungen an den Extremitäten weniger disponiert sind, Ausgangspunkt solcher zur Generalisierung neigender Zosterformen zu bilden. In der Mehrzahl der Fälle ist der primäre Zosterausbruch gekennzeichnet durch seinen schweren, mit Fieber und Drüsenschwellungen einhergehenden Verlauf, bei dem es in der Regel zur nekrotischen oder wenigstens hämorrhagischen Umwandlung der Blüten kommt. Die stets erst nach dem Auftreten der typischen Zostergruppen eintretende Generalisierung zeigt hinsichtlich der Zahl, der Evolution und Lokalisation der Einzelefflorescenzen größere Verschiedenheiten. Während häufig die Anzahl der dispers verteilten Blüten eine nur geringe ist, kommt es in einzelnen, selteneren

Fällen zu einer reichlichen Aussaat (*v. Zumbusch* über 200, *Schamberg* sogar 500). In einem gewissen Zusammenhang mit der mehr oder weniger reichlichen Dissemination der isolierten Efflorescenzen scheint deren Verlaufsform zu stehen, denn es zeigt sich, daß dort, wo nur einige verstreute Bläschen zu beobachten sind, häufig bereits in diesem Stadium wieder Eintrocknung erfolgt, daß hingegen dort, wo es zu einer verbreiteten Aussaat kommt, entsprechend dem meist schweren Verlauf des Primärherdes auch bei den Einzelblüten nicht selten neben den so oft hervorgehobenen varicellenähnlichen Typen hämorrhagische und auch zur Nekrose führende Höhestadien zu verzeichnen sind, nur daß in der Regel der Ablauf der einzelnen Entwicklungsphasen hier ein rascherer zu sein pflegt, als dies bei der primären Eruption der Fall ist. Was die Lokalisation anlangt, ist der Stamm, und zwar vorwiegend Brust und Rücken bevorzugt, häufig ist das Gesicht, seltener das Capillitium mitbetroffen, weniger oft pflegt die Einstreuung auf den Extremitäten sich vorzufinden, insbesondere sind die unteren Extremitäten absteigend gegen Unterschenkel und Fuß gewöhnlich nur wenig oder gar nicht in Mitleidenschaft gezogen. Recht selten wird die Beteiligung der Mundschleimhaut angeführt, so von *Nobl*, *Ehrmann*, *Steuer*. Bemerkenswert ist ferner, daß häufig gerade ältere und schwächliche Individuen größere Neigung zu einer so schweren Erkrankungsform zeigen; so ist in den Fällen *Nobls* und *v. Zumbusch* das Alter mit 74 und 83 Jahren angegeben, bei *Pernet* mit 80 Jahren; auch *Parounagian* and *Goodman* weisen besonders auf diese Tatsache hin.

Es fügen sich somit die hier beschriebenen Fälle den bereits bekannten an, hervorzuheben wäre besonders bei dem zuletzt angeführten Fall der schwere gangräneszierende Verlauf der primären Eruption und die reichliche, zum Teil ebenfalls mit nekrosierenden Typen einhergehende Aussaat. Von Interesse ist ferner, daß hier die Einzelefflorescenzen nicht alle gleichzeitig auftraten, sondern daß dem ersten größeren Schub noch einzelne frische Blüten nachfolgten, ähnlich wie dies *Trýb* bei seinem Fall beschrieben hat. Bei dem relativ jugendlichen Alter des Patienten handelt es sich doch um ein schwächliches Individuum, dessen Kindheitsanamnese auch auf die große Anfälligkeit gegen Infektionskrankheiten hindeutet.

Die Frage nach dem Zustandekommen solcher seltener Zustandsbilder hat in der Literatur vielfach Beachtung gefunden und hängt mit der Ätiologie und Pathogenese des Herpes zoster überhaupt innig zusammen. Über die Vielheit der Ursachen der Zostererkrankung herrscht heute wohl Einigkeit, und der Gruppe der durch mannigfache Läsionen peripherer Natur oder durch Intoxikationen ausgelösten symptomatischen Zosterformen steht die Gruppe der „idiopathischen", zweifellos auf infektiöser Basis beruhenden Typen gegenüber, wobei es höchst wahrscheinlich ist, daß auch für diese Gruppe nicht ein bestimmtes einheitliches Virus in Frage kommt.

Daß für eine Reihe von Herpes zoster-Fällen der ätiologische Zusammenhang mit Varicellen besteht, findet sich seit den Beobachtungen *J. v. Bokays* immer wieder angegeben. Es wird wechselnde Aufeinanderfolge beider Erkrankungen, oft im Rahmen kleiner Epidemien, verzeichnet und mit mehr oder weniger Sicherheit die ursächliche Identität beider Dermatosen behauptet (*Heim*, *Ehrmann*,

Richardson, Le Feuvre, Frei, Lampe, Mayerhofer). Eine weitere Stütze für den ätiologischen Zusammenhang beider Erkrankungen findet *Cornelia de Lange* darin, daß es ihr gelang, mit einem aus Varicellen hergestellten Antigen bei dem dazugehörigen Herpes zoster-Fall positive Komplementablenkung nachzuweisen. Nun wäre gerade beim H. zoster generalisatus die Möglichkeit einer solchen ätiologischen Zusammengehörigkeit von besonderem Interesse. Wenn man von Fällen absieht, wie den *Fischls*, wo der anatomische Nachweis einer Leukämie erbracht wurde, und der somit dem symptomatischen Zoster zuzurechnen wäre, so steht ja für die Mehrzahl der Erkrankungsformen die Annahme einer infektiösen Noxe schon nach dem unter fieberhaften Allgemeinerscheinungen verlaufenden klinischen Verhalten im Vordergrund und auch die von der Mehrzahl der Autoren immer wieder hervorgehobene Ähnlichkeit des generalisierten Zosterausbruches mit Feuchtblattern muß zur Erwägung der fraglichen Identität beider Erkrankungen hinleiten.

Tatsächlich weisen auch *Parounagian* and *Goodman* auf diese Möglichkeit hin, ja *Mayerhofer* möchte den H. zoster generalisatus sogar geradezu als eine Übergangsform zwischen echtem Zoster und Varicellen ansehen.

Demgegenüber läßt sich einwenden, daß zunächst der klinische Ablauf des H. zoster generalisatus trotz häufiger unzweifelhafter Ähnlichkeit mit Varicellen (und gelegentlich auch mit Variola) ausgeprägte Unterschiede zeigt. Ist schon das beim generalisierten Zosterausbruch gleichzeitig bestehende Vorkommen von Bläschen *und* Pusteln vom Bild der Varicellen different, so weichen insbesondere jene Fälle, wo es einerseits zur Rückbildung nach Erreichung des Bläschenstadiums, andererseits zu nekrotischer Umwandlung der Einzelblüten kommt, doch recht wesentlich vom geläufigen Erscheinungsbild der Schafblattern ab und es zeigt sich, daß die Einzelmanifestationen des Zoster generalisatus eben in ihrem Verlauf vielfach der Evolution des zumeist zur Gangrän neigenden Primärausbruches folgen und sich dadurch vom Typus gewöhnlicher Varicellen unterscheiden. Auch fehlt es an Beobachtungen über *gleichzeitiges* Auftreten von H. zoster und typischen Varicellen bei *einem* Individuum, vielmehr ist epidemiologisch immer nur wechselnde Aufeinanderfolge dieser beiden Erkrankungen verzeichnet. Wenn außerdem, wie bei dem 3. der hier angeführten Fälle, nachweislich bereits im Kindesalter Varicellen überstanden wurden, so scheint die Annahme eines solchen ätiologischen Zusammenhanges noch mehr hinfällig. Mag es vielleicht auch nicht ganz abzulehnen sein, daß im Rahmen gekreuzter Zoster- und Varicellenerkrankungen gelegentlich ein gemeinsamer ätiologischer Faktor für einzelne Fälle in Betracht zu ziehen ist, so muß doch gerade für den H. zoster generalisatus ein solcher Zusammenhang vorläufig als unbewiesen und unwahrscheinlich gelten. Es bleibt also für die Mehrzahl dieser Fälle die Annahme eines infektiösen Agens, das möglicherweise gar nicht einmal einheitlicher Natur zu sein braucht, bestehen.

Schwieriger noch gestaltet sich die Vorstellung über die Pathogenese des H. zoster generalisatus.

Seitdem *Bärensprung*, *Head* und *Campbell* entzündliche Veränderungen in den Spinalganglien und Übergreifen auf die hinteren Wurzeln und das Rückenmark beim H. zoster anatomisch nachweisen konnten, ist dieser Befund von einer Reihe von Autoren (*Blaschko* u. a.) erhoben und neuerdings wieder von *Wohlwill* in einigen Fällen bestätigt worden. Es haben derartige Untersuchungen auch beim H. zoster generalisatus zu positiven Ergebnissen geführt. *Fischl* konnte in seinem Fall leukämische Veränderungen in den zugehörigen Ganglien nachweisen und *v. Zumbusch* hat bei der histologischen Untersuchung seines Falles nicht nur Läsionen der dem Primärherd entsprechenden Ganglien festgestellt, sondern das Übergreifen der entzündlichen Veränderungen auf das Rückenmark beschrieben, so daß er den Prozeß mit einer Poliomyelitis posterior vergleicht und die Generalisierung damit in Zusammenhang bringt. Diesen Fällen von H. zoster, bei denen die Noxe im Spinalganglion oder den hinteren Wurzeln ihren Angriffspunkt zu haben scheint, steht nun jene Gruppe gegenüber, wo ein peripherer Reiz zum Ausbruch eines Herpes zoster führt oder innere Erkrankungen den Anstoß zu einer solchen Eruption geben (*Arnstein*), oder wo anatomische Veränderungen in den entsprechenden Ganglien nicht nachweisbar sind (*Wohlwill*). Es hat daher *Kreibich* zu einer einheitlichen pathogenetischen Auffassung beigetragen, indem er den H. zoster als eine entzündliche vasomotorische Reflexneurose ansieht, die durch einen auf dem Wege Spinalganglion — hintere Wurzeln — Rückenmark — Sympathicus verlaufenden Reiz ausgelöst wird. Dieser Auffassung hat sich eine Reihe von Autoren angeschlossen, und es wird daher die Dissemination des H. zoster generalisatus vielfach mit einem Übergreifen, einem Ausstrahlen eines zunächst in einer bestimmten Gangliengruppe gesetzten anatomischen oder funktionellen Reizes auf die angrenzenden sensiblen Zentren des Rückenmarks erklärt (*Nobl*, *Fasal*, *Trýb*, *Parounagian* und *Goodman*). Es hat nur *Vörner* gegen diese Auffassung des H. zoster eine Reihe von Einwänden erhoben und kommt zu der Anschauung, daß ein Zoster dann auftreten kann, wenn ein unter Nervenreiz stehender Hautbezirk von einer beliebigen toxischen Schädigung getroffen wird, die sonst vielleicht latent bliebe. Der H. zoster generalisatus wäre nach ihm als ein gewöhnliches Exanthem aufzufassen, dessen Noxe in einem unter nervöser Störung stehenden Segment zum typischen Zosterausbruch führt. Ähnlich nimmt *Wohlwill* an, daß zu einer entweder am peripheren Nerven oder am Ganglion haftenden Läsion noch eine andere Schädlichkeit hinzukommen muß, wobei es ihm fraglich erscheint, ob diese Schädlichkeit eine spezifische ist.

Überblickt man die angeführten Theorien, so ergibt sich für das Verständnis des Auftretens des H. zoster generalisatus noch immer eine Reihe von Schwierigkeiten. Es ist zunächst auffällig und von einschneidender Bedeutung, *daß die Aussaat der Einzelefflorescenzen niemals systematisiert erfolgt*, daß niemals eine dem Verlauf anderer als dem Primärherd zukommender Nerven entsprechende Anordnung der Efflorescenzen in Erscheinung tritt. Angenommen die zunächst in bestimmten Gangliengruppen lokalisierte oder von der Peripherie als Reiz einstrahlende Schädigung würde sich durch Irradiation oder per continuitatem auf andere benachbarte Zentren ausbreiten, so wäre die wahrscheinliche Folge, daß es zu weiteren typisch angeordneten Zosterausbrüchen in anderen Nervengebieten kommen müßte.

Tatsächlich scheint es ja auch solche Fälle zu geben, die aber nicht dem Herpes zoster generalisatus zuzurechnen sind. Das gelegentliche Vorkommen

doppelseitiger oder mehrfacher, voneinander entfernte Nervengebiete betreffender Zostereruptionen, wie in letzter Zeit *Reckzeh* einen solchen Fall veröffentlicht hat, würde viel eher einer solchen Annahme entsprechen. Am meisten wird aber dieser Auffassung der Fall *Colombinis*, ein typischer H. zoster in zahlreichen Segmenten, gerecht. Der dagegen sich bietende Einwand, daß beim H. zoster generalisatus die fragliche Noxe nur mehr abgeschwächt zur Auswirkung komme und daher nicht zu charakteristisch lokalisierten Eruptionen Anlaß gebe, kann auch nicht aufrechterhalten werden. Denn man müßte doch viel eher erwarten, daß es zunächst in den dem primären Herd angrenzenden Zonen zur Form des H. zoster abortivus käme, was aber nie der Fall ist. Andererseits steht auch die so häufige Nekrosetendenz der Einzelblüten im Widerspruch damit, da dieses Verhalten eher beweist, daß es sich gar nicht um eine stark abgeschwächte Noxe handelt und der klinische Ablauf kein leichter ist, schwerer jedenfalls als in Fällen von isoliertem Zoster, der häufig das Bläschenstadium nicht überschreitet und doch die systematisierte Anordnung aufweist. Auch sieht man nicht selten, daß die isolierten Efflorescenzen mit Überspringung der dem Primärherd benachbarten Segmente in weit davon entfernten Gebieten auftreten. Endlich ist es von Bedeutung, daß die Generalisierung gewöhnlich mit einem größeren Schub in disperser Aussaat einsetzt. Fände die Ausbreitung wirklich nach Art einer Poliomyelitis posterior statt, so wäre doch zu erwarten, daß es in den dem Zosterherd umgebenden Gebiete allmählich zu einer Apposition von Blüten käme. Tatsächlich ist dies aber nicht der Fall und es ähnelt vielmehr der Gesamtausbruch bei der Generalisierung am meisten dem Bild, das entsteht, wenn von einem primären Infektionsherde aus eine hämatogene Aussaat erfolgt, etwa wie dies bei der Miliartuberkulose der Fall ist. Aber auch die Vorstellung *Vörners*, daß beliebige toxische Exantheme, wenn sie auf neurotisch gereizte Gebiete treffen, dort die Form des H. zoster annehmen, stößt gerade für den H. zoster generalisatus auf Schwierigkeiten. Denn es ist nicht einzusehen, warum ein zunächst auf nervengereiztem Gebiete als Zoster auftretendes Exanthem, wenn es dann zu einer offenbar nicht mehr unter Nervenreiz stehenden Allgemeineruption kommt, in seinen Blüten gerade die charakteristische klinische Evolution zeigen sollte, wie sie eben der Zostereffloreseenz zukommt. Und müßte man nicht erwarten, gelegentlich Kombination von H. zoster mit anderen toxischen Exanthemen oder zwischen den Efflorescenzen des H. zoster generalisatus auch andere Manifestationstypen eingestreut zu finden, wenn wirklich jede beliebige toxische Schädigung hier in Betracht käme?

Zieht man aus diesen Betrachtungen die Konsequenzen, so kommt man zu folgenden Schlüssen: Dem H. zoster generalisatus geht immer die Erkrankung eines bestimmten, gewissen Hautnerven entsprechenden Segments voraus, es muß sich daher um eine entweder zentral oder peripher angreifende *neurotrope* Noxe handeln. Der Allgemeinausbruch geht unter dem Bilde einer hämatogenen Aussaat vor sich, es kommt hierbei, wie der klinische Ablauf der Einzelblüten beweist, *dasselbe neurotrope* schädigende Agens in Betracht, wobei aber nicht etwa eine einheitliche ätiologische Virusart angenommen werden muß. Der Angriffspunkt dieser Invasion kann aber weder zentral, noch peripher in *bestimmten* Nervenstämmen gelegen sein, es scheint vielmehr am wahrscheinlichsten, daß in solchen Fällen die Nervenendapparate der Haut, und zwar vielleicht gerade die den Gefäßen entsprechenden Nervenendigungen befallen werden, so daß in gewissem Sinne auch hier

die Auffassung *Kreibichs* einer vasomotorischen Entzündung zu Recht besteht. Diese Anschauung, die in ähnlicher Form schon *Ehrmann* geäußert hat, gewinnt noch an Wahrscheinlichkeit, wenn man damit die Erfahrungen vergleicht, die die letzten Jahre über die Pathogenese des Herpes febrilis und simplex gebracht haben. Die jetzt nachgewiesene Infektiosität dieser Herpesformen und ihre Übertragbarkeit auf die Kaninchencornea haben die Annahme einer bestimmten Virusart für diesen Herpestypus als berechtigt erwiesen. Nun haben *Dörr* und *Schnabel* und ihre Mitarbeiter die interessante Tatsache aufgezeigt, daß anscheinend bei der Encephalitis lethargica die gleiche oder eine sehr nah verwandte Virusart in Betracht kommt und durch experimentelle Untersuchungen den Nachweis dieser Identität gestützt. Es zeigt sich also, daß hier ein einheitliches Virus einerseits große Affinität zum zentralen Nervensystem, andererseits zur Haut besitzt. Da nun *Polland* für die Entstehung gewisser Herpesformen ebenfalls die Reflextheorie heranzieht und sie als vasomotorische Entzündungen ansieht, so scheint hiermit die Möglichkeit gegeben, daß auch hier ein *neurodermotropes* Virus eine gewisse Affinität zu den Hautnervenendigungen besitzt. Nun ist zwar für den H. zoster der Nachweis einer bestimmten, etwa auch nur für die epidemisch auftretenden Fälle in Betracht kommenden Virusart nicht gelungen, denn die Übertragungsversuche *Lipschütz*' auf die Kaninchencornea, sowie die ätiologische Rolle bestimmter Kerneinschlüsse sind von anderen Untersuchern nicht bestätigt oder anders gedeutet worden. Immerhin liegt der Gedanke nahe, daß es sich beim H. zoster, der klinisch und histologisch doch gewisse verwandtschaftliche Beziehungen zur Gruppe des H. simplex besitzt, wenigstens in einer Reihe von Fällen scheinbar infektiöser Genese um ein Virus handelt, das in der Regel am Ganglion oder peripher am sensiblen Nerven angreift und dann, wenn es in seltenen Fällen zum Einbruch in die Blutbahn kommt, dank seiner spezifischen Affinität wieder an den Nervenendigungen der Haut sich festsetzt und dort entweder direkt oder auf dem Umweg im Sinne der Reflextheorie *Kreibichs* zu entsprechenden Manifestationen führt — zum Bild des *H. zoster generalisatus*.

Ist doch unsere Kenntnis über den feineren Bau der Nervenendigungen in der Haut noch recht gering; neuere Untersuchungen von *Pakheiser* scheinen das von *Kreibich* in der Haut des Kindes beschriebene Vorkommen von Ganglienzellen zu bestätigen und es kann darum nicht verwunderlich erscheinen, daß eine gerade auf das nervöse Gewebe eingestellte Noxe gelegentlich an den vielleicht recht hoch organisierten Nervenendapparaten der Haut angreift. Daß diese Noxe nicht einheitlicher Natur zu sein braucht, ja manchmal wohl gar nicht einem belebten Virus entspricht, wurde schon früher betont.

Literatur.

Arnstein, Wien. klin. Wochenschr. 1921, Nr. 2. — *Beyer*, Arch. f. Dermatol. u. Syphilis **78**. 1906. — *Blaschko*, Beil. zu d. Verh. d. dtsch. dermatol. Ges., VII. Kongr., Mai 1901. — *Ehrmann*, Sitzg. d. Wien. dermatol. Ges. v. 8. IV. 1911, ref. Arch. f. Dermatol. u. Syphilis **108**. 1911. — *Ehrmann*, Sitzg. d. Wien. dermatol. Ges. v. 5. XI. 1913, ref. Wien. klin. Wochenschr. 1914, Nr. 2. — *Ehrmann*, Sitzg. d. Wien. Ges. d. Ärzte v. 8. XI. 1912, ref. Wien. klin. Wochenschr. 1912, Nr. 46. — *Fasal*, Arch. f. Dermatol. u. Syphilis **95**. 1909. — *Le Feuvre*, Brit. journ. of dermatol. 1912, ref. Arch. f. Dermatol. u. Syphilis **125**. 1920. — *Fischl*, Arch. f. Dermatol. u. Syphilis **118**. 1914. — *Frei*, Jahrb. f. Kinderheilk. **42**. 1920, ref. Arch. f. Dermatol. u. Syphilis **137**. 1921. — *Heim*, Berl. klin. Wochenschr. 1912, Nr. 50. — *Kreibich*, Eulenburgs Realenzyk. 1909. — *Lampe*, Münch. med. Wochenschr. 1921, Nr. 45. — *de Lange*, Klin. Wochenschr. 1923, Nr. 19. — *Lipschütz*, Sitzg. d. Wien. dermatol. Ges. v. 8. IV. 1911, ref. Arch. f. Dermatol. u. Syphilis **108**. 1911. — *Lipschütz*, Sitzg. d. Wien. dermatol. Ges. v. 13. III. 1912, ref. Wien. klin. Wochenschr. 1912, Nr. 29. — *Löwenstein*, Dtsch. med. Wochenschr. 1923, Nr. 17/18. — *Luger* und *Lauda*, Zeitschr. f. Hyg. **94**, 2—3. — *Mayerhofer*, Wien. med. Wochenschr. 1923, Nr. 24. — *Nobl*, Wien. klin. Wochenschr. 1911, Nr. 1. — *Nobl*, Sitzg. d. Wien. dermatol. Ges. v. 5. XI. 1913, ref. Wien. klin. Wochenschr. 1914, Nr. 2. — *Nobl*, Sitzg. d. Wien. dermatol. Ges. v. 7. II. 1918, ref. Arch. f. Dermatol. u. Syphilis **125**. 1920. — *Pakheiser*, Dermatol. Zeitschr. **38**, 5. 1923. — *Parounagian* and *Goodman*, Arch. of dermatol. a. syphilol. **7**, 4. 1923. — *Pernet*, Brit. journ. of dermatol. **26**, 10. 1914, ref. Arch. f. Dermatol. u. Syphilis **122**. 1918. — *Polland*, Arch. f. Dermatol. u. Syphilis **123**. 1916. — *Reckzeh*, Dtsch. med. Wochenschr. 1920, Nr. 47. — *Richardson*, Lancet 1913. — *Schnabel*, Klin. Wochenschr. 1923, Nr. 10. — *Steuer*, Wien. med. Wochenschr. **61**, 18. 1911. — *Trýb*, Dermatol. Wochenschr. **59**, 33. 1914. — *Ullmann*, Sitzg. d. Wien. dermatol. Ges. v. 11. III. 1908, ref. Arch. f. Dermatol. u. Syphilis **96**. 1909. — *Vörner*, Arch. f. Dermatol. u. Syphilis **132**. 1921. — *Weidenfeld*, Sitzg. d. Wien. dermatol. Ges. v. 26. II. 1908, ref. Arch. f. Dermatol. u. Syphilis **96**. 1909. — *Wohlwill*, Dermatol. Wochenschr. **76**, 12. 1923. — *v. Zumbusch*, Arch. f. Dermatol. u. Syphilis **118**. 1914.

(Aus der Abteilung für Haut- und Geschlechtskrankheiten der Wiener Allgemeinen Poliklinik.)

Zur Kenntnis des Lupus pernio-Besnier-Tenneson.

Von
Prof. Dr. G. Nobl.

(Eingegangen am 3. September 1923.)

Die Bestimmung und Unterscheidung dermaler Zustandsbilder hat von der klinischen Beobachtung ihren Ausgang genommen, und bis heute noch ist diese souveräne Verfolgungsart pathologischen Geschehens mit ihren vielfältigen Erfassungsmöglichkeiten die herrschende geblieben. Daß trotz der vertieften Betrachtungsweise der dem Auge zugänglichen Vorgänge, den ergänzenden geweblichen, kulturellen und biologischen Bestimmungsmethoden immer noch recht schwierige, zum Teil aber auch dankbare Aufgaben gesichert bleiben, läßt sich in anschaulicher Weise an dem Beispiel des Lupus pernio — dieser Type aus der Reihe infektiöser Granulationsgeschwülste strittiger Herkunft — erhärten. Aus der wiederholten Beobachtung des, in keiner allzuweiten Variationsbreite wiederkehrenden Prozesses, haben sich dessen Wesenszüge in klaren Umrissen ableiten lassen. Schon das von *Besnier* (1989) als „triade auriculaire, faciale et arthrodactylienne“ apostrophierte Symptomenbild und die spätere Definition durch *Tenneson* (1892) ergaben, daß es sich hierbei um blauviolett verfärbte, unscharf begrenzte, in der Cutistiefe gelagerte plattenförmige, infiltrative Granulationsgeschwülste handelt, welche an gewissen Prädilektionsorten (Gesicht, Ohren, Lid und Hände) zur Entwicklung gelangen, jahrelang unbeeinflußt fortbestehen und zu keiner regressiven Metamorphose neigen. Trotz dieser klaren Fassung war es erst der wiederholten Feststellung der geweblichen Grundlagen des Granuloms vorbehalten, die in der Literatur immer wieder auftauchende Verwechslung mit dem, auf gestauter Basis auftretenden Lupus erythematosus — dem Chilblain Lupus — Hutchinson hintanzuhalten. Die Sonderstellung dieses Leidens hatte *Ehrmann* schon vor 3 Jahrzehnten vertreten und ihre tuberkulöse Abstammung vermutet. Dieser Ansicht wird in jüngster Zeit sein Schüler *F. Fischl*, in einer histopathologischen und biologischen Studie über die, vorzüglich beim weiblichen Geschlecht,

auf asphyktischen Extremitätenenden auftretende und gelegentlich mit papulonekrotischen Tuberkuliden gepaarten Abart des Lupus erythematosus gerecht (Arch. f. Derm. u. Syph. **136**. 1921). Die Beachtung des anatomischen Substrates ermöglicht es auch die Zugehörigkeit aller jener, namentlich in den letzten Jahren gehäuft publizierter Fälle in Zweifel zu ziehen, bei welchen die Tuberkelstruktur der Knotenbildungen betont und ihr ulceröser Zerfall hervorgehoben wird. Es unterliegt wohl gar keinem Zweifel, daß hierbei Läsionsformen als Lupus pernio angesprochen werden, welche als in den klinischen Zügen verschleierte Varianten des Lupus vulgaris anzusehen sind. Gerade Mitteilungen dieser Art, zumal wenn sie überdies noch über Knochenveränderungen vom Charakter der Spina ventosa mit Einschmelzungsvorgängen und Fistelbildung berichten, sind bestens geeignet, die wiederholt angebahnte ätiologische Klärung des Übels zu hemmen, und den unvermittelten Gegensatz der Anschauungen weitere irreführende Stützen zu bieten.

Andererseits tritt gerade bei der Wertung der Gewebsreaktion, welche die pernioähnlichen Granulome darbieten, so recht der noch klaffende Abstand in die Erscheinung, der unsere gewebliche Unterscheidungsfähigkeit von dem klinischen Differenziervermögen trennt. In einer Reihe früherer Beiträge habe ich die weitreichende anatomische Übereinstimmung hervorgehoben, welche einzelne Tuberkulide, das Erythema induratum Bazin, das knotige Sarkoid Boeck, und die subcutanen Formen (*Darier*) untereinander darbieten (*Nobl*, Festschr. Kaposi 1900; *Nobl*, Wien. Med. Wochenschr. 1913; Verh. d. Deutsch. Derm. Ges. Wien 1913; *Nobl*, Dermatol. Zeitschr. **26**, H. 1 u. 2. 1918). Diese Annäherung der Granulome im histologischen Bilde, ist auch beim Lupus pernio zu verfolgen und doch dürfte es sich bei all diesen Zuständen sicherlich nicht um eine ätiologische Einheit handeln. Als Belege dieser Auffassung möchte ich im folgenden 3 genauer untersuchte Beobachtungen der *Besnier-Tenneson*schen Dermatose anführen, deren auslösende ursächlichen Momente keineswegs auf dieselbe Quelle hinweisen.

I. B. L., 54 Jahre, Private. Tuberkulose in der Familie nur in sehr vereinzelten Fällen vorgekommen. Eltern in hohem Alter an den Folgen von Gefäßveränderungen gestorben. 3 jüngere Geschwister (2 Frauen 30 und 35 Jahre, 1 Mann 32 Jahre) sehr gesund. Patientin menstruierte mit 16 Jahren, Menopause ohne besondere Begleiterscheinungen vor 6 Jahren. 3 Kinder im Alter von 20—24 Jahren (2 Töchter, 1 Sohn), von Kinderkrankheiten abgesehen, bisher nicht ernstlich erkrankt. Der gegenwärtige Zustand soll mit kaum merklichen Anzeichen vor 5 Jahren im Bereiche des Gesichtes in Form violetter Flecke an den Wangenwölbungen eingesetzt haben, erst 1 Jahr später traten kaum empfindliche blauverfärbte Schwellungen an den Hand- und Fingerrücken auf. Die zunehmende Störung bewog sie dann vor 4 Jahren fachmännige Hilfe in Anspruch zu nehmen. Nach mehrmonatlichen vergeblichen lokalen Prozeduren mit verschiedenen Salben und alkoholischen Lösungen, sowie interner Arsen- und Jodmedikation, wurde sie zur Radiumbehandlung nach Joachimsthal geschickt. Dort wurden während eines 3 monatlichen

Aufenthaltes wiederholte Bestrahlungen der Gesichtsherde, mit mehrstündig applizierten Trägern (Dosierung unbekannt) vorgenommen. Des öftern auftretende heftige Reaktionen machten stets mehrwöchentliche Behandlungspausen notwendig. Als einziger Effekt dieser Therapie blieben die heute noch deutlich sichtbaren, scharfkantig umgrenzten, seichten Narben über den Zentren der Krankheitsherde zurück, ohne daß die letzteren im übrigen gebessert worden wären.

Befund: In Jochbeinhöhe sind die Wangen der ungemein fettleibigen Frau von unscharf begrenzten, über kindsfaustgroßen, düster violett-rot verfärbten, teigig derben, mächtig in die Tiefe reichenden Infiltraten eingenommen, über welche sich die Oberhaut als glänzende, glatte, von zahlreichen Gefäßektasien durchzogene. prall gespannte, mit dem Infiltrat emporgewölbte Decke ausbreitet. Die oberen Augenlider polsterartig geschwellt, blaurot verfärbt. Die Handrücken polsterartig geschwellt, violett-rot, die Oberfläche in feine Knitterfalten leicht zusammenschiebbar, keine Schilferung. Die Schwellung ist durch flaumig elastische, in die Tiefe des subcutanen Lagers reichende, dem Fingerdruck nicht weichende Einschichtungen bedingt. Den gleichen Zustand bietet das Haut- und Unterhautzellgewebe der Fingerrücken, im Bereiche der Grund- und Mittelphalangen, mit allmählicher Verminderung der Verfärbung und Schwellung gegen die Endglieder zu. Über den Fingerrücken nehmen die Herde einen mehr derben, knotigen, an Frostbeulen erinnernden Charakter an. So sieht man namentlich über den Grundphalangen des Daumen-, Zeige- und Mittelfingers rechts, sowie über den Grund- und Mittelknochen des Ring-, Mittel- und Zeigefingers rechts, aus der mehr diffus violetten, leicht geschwellten Decke bohnen- bis haselnußgroße, saturierter verfärbte, flach halbkugelig begrenzte, knotige Erhebungen emporragen. Bei Kompression dieser knotigen Erhöhungen bzw. der polsterartigen Handrücken- und Wangenherde, gelingt es nicht umschriebene Plasmaknötchen zur Darstellung zu bringen. Es resultiert beim Druck nur eine gesättigt gelbe Eigenfarbe. Die Knochen im Bereiche der Handskelette bieten nicht den Eindruck einer Auftreibung, die Gelenke in der Beweglichkeit kaum eingeengt.

Radioskopisch ist im Bereiche der Köpfchen der Metakarpalknochen eine deutlich umgrenzte Aufhellung festzustellen, welche von atrophischen Begrenzungsschichten umgeben erscheint. Ähnliche wabenförmige Aufhellungsflecke bieten die distalen Grundphalangenenden der von knotigen Hautveränderungen meist befallenen Finger. Keine periostalen Veränderungen. Die kleinen Fußknochen, sowie die langen Röhrenknochen zeigen im Röntgenschirm normales Verhalten. Wiederholt vorgenommene interne Untersuchung ergibt keinerlei Anhaltspunkte für Tuberkulose, die Lungen klinisch und radiologisch ohne Befund. Arterieller Hochdruck und wiederholt festgestellte *Hyperglobulie.* Bl.-Wa. negativ. Pirquet schwach angedeutet. Auf 1 mg A.-T. keine febrile Allgemeinreaktion. Mäßiger Temperaturanstieg nach 3 mg A.-T. Während der folgenden 2jährigen Beobachtung haben die verschiedenen Prozeduren, den Krankheitsprozeß in kaum merklicher Weise beeinflußt. Weder interne noch subcutane Arsenmedikation, noch auch Röntgenbestrahlung, Aderlaß änderten den Zustand. Seit dem Jahr 1920 habe ich die Patientin aus dem Gesichtskreis verloren.

Für die *histologische* Untersuchung stand ein kleines tief ausgehobenes Gewebsstück des linken Handrückens zur Verfügung. Mäßige Epithelverschmächtigung, schmale Hornschicht, Reduktion des Rete, Verkürzung der Zapfen. Die Corium-Epithelgrenze gewellt, die Papillen abgeflacht. Im nur spärlich lymphocytär durchsetzten, matt tingiblen Papillarkörper fallen mächtig erweiterte, in Proliferation begriffene Capillarsprossen, dilatierte Gefäßschlingen und gedehnte Lymphräume auf. Die tieferen Coriumteile sowie die Subcutis sind von mehr oder

weniger umgrenzten Zellherden durchsetzt, welche anscheinend in das auseinandergedrängte, ortsständige, kollagene Fasergeflecht eingelagert sind. Die streifen- und herdförmigen Zellkomplexe bestehen hauptsächlich von epitheloiden Elementen. In schütterern Beständen derselben, derbere Kollagenfasern, sowie reichliche Fibroblastenzüge. Auch im Bereich solcher Granulomherde fällt der Reichtum an endothelgeschwellten Gefäßsprossen auf. In der Subcutis mengen sich den Epitheloidzellverbänden, namentlich in randständiger Anordnung, in größerer Menge Rundzellen bei, um längs größerer Gefäßstämme, in deren adventioneller Schicht das Fettlager zu erreichen. Homogenisierung bzw. Verkäsung an keiner Stelle. Die elastischen Elemente auch im Bereich mäßiger Infiltrate nicht völlig aufgelöst. Tuberkelbacillen oder *Much*sche Granula in den Plasmonen nicht nachweisbar.

II. B. M., 29 Jahre, ledige Näherin. Grazil gebaute anämische Blondine; in der Großstadt aufgezogen, die sie erst seit dem 20. Lebensjahr urlaubsweise zu verlassen pflegt. In der Kindheit die gewöhnlichen akuten Infektionskrankheiten. im 12. Jahr ein wohl als Typhus zu deutender Darmprozeß. Menstruation seit dem 15. Lebensjahr regelmäßig. Stammt anscheinend aus tuberkulosefreiem Milieu. Vor 2 Jahren ziemlich akut auftretende schmerzhafte Schwellung und Rötung des linken Ohres und dessen Umgebung. Nach wenigen Wochen Nässen, Verkrustung und Beeinträchtigung des Hörvermögens; seither in der Ohrenabteilung eines Peripheriespitales in ununterbrochener Behandlung. Salben und Bestrahlungen (Röntgen) erzielen nur vorübergehendes Sistieren der oberflächlichen katarrhalischen Erscheinungen. Die allmählich zunehmende Vergrößerung der Muschel, gleichwie die sich vertiefende Verfärbung unbeeinflußt.

Stat. praes.: Februar 1923. Die einzig auffälligen Hautveränderungen beziehen sich auf das linke Ohr und dessen temporale und retroaurikulare Umgebung, die im Verhältnis zur rechten Seite um ein Drittel vergrößerte Muschel zeigt eine gleichmäßige diffuse Massenzunahme, welche auf eine ödematös erscheinende diffuse Schwellung des Integuments und der unterschichtenden Gewebslagen zu beziehen ist. Diese namentlich am Läppchen, Helix, Thragus und äußeren Gehörgang verfolgbare Auftreibung nur scheinbar durch Flüssigkeitsaustritt bedingt; vielmehr solidere Infiltration namentlich der subcutanen Schichten. Am auffälligsten außerdem die düster violett-rote Verfärbung der glänzenden, glatten Muschel, wie bei phlegmonösen Entzündungen. Dies auch der erste Eindruck des Krankheitsbildes, daher antiphlogistische Maßnahmen. Erst das unveränderte Fortbestehen des Prozesses nach wochenlanger Behandlung ergab das Irrige dieser Vermutung, zumal nach Aussetzen der Behandlung mit Resorcinumschlägen das Bild sich mit allen Zeichen einer nässenden Dermatitis des ganzen Krankheitsgebietes komplizierte. Nach mehrwöchigen Diachylonsalbenverbänden hörten die exsudativen Erscheinungen auf und die alterierten Partien boten wieder das glatte erysipelähnlich geschwellte frühere Aussehen. Solche exsudative Reizerscheinungen sind seither ohne nachweisbare Ursachen in unregelmäßigen Zwischenzeiten immer wieder zu verfolgen (Nässen, Schuppung, Krustenbildung, prä- und retroaurikuläre Rhagaden, mit gleicher Störung des Gehörganges, bis ans Trommelfell) und stets nach wenigen Tagen mittels Salbenapplikation zu beseitigen.

Innere Organe o. B. Hand- und Fußradiogramme normal. Blut: mäßige Leukocytose, Eosinophile 10%. Blut-Wa. negativ. Pirquet schwach positiv. Auf in dermatitisfreien Intervallen angestellte A.-T.-Injektionen (8—10 mg) febrile Allgemeinreaktion ohne irgendwelche Herderscheinungen.

Histologischer Befund nach mehrmonatiger Beobachtung an einem, dem mittleren Muschelsaum entlehnten Keil erhoben. Das Massiv der infiltrativen Veränderungen ist an die tieferen Cutisanteile und angrenzenden Lagen der Fettschicht gebunden, diese reichen mit verschmächtigten Verbände aber auch in

höhere, bis in das Gebiet der Papillarzone hinauf. Das Epithel ohne belangreiche Veränderung, die Cutispapillen von lockerem Fasergefüge ungemein dicht, von angiomatös erweiterten Capillaren und mächtig gedehnten Lymphspalten und Kanälen durchsiebt. Den ektatischen Blutwegen folgen in dieser Höhe schmale Leisten epitheloider Elemente. Elastinnetze überall deutlich erhalten. In den tieferen Schichten treten Epitheloidzellansammlung zu dichteren, zwischen kollagene Balkenzüge eingekeilte elyptische und streifenförmige Herde zusammen. In deren Umgebung infiltrative Komplexe und auch sonst im Corium und in der Subcutis reichlich proliferative Vorgänge der fibrösen Textur (dichtes Auftreten junger, großkerniger Fibroblasten). Rundzellzüge häufen sich nur im Gebiete der tiefliegenden Gefäße zu größeren Ansammlungen und führen zu mäßiger Infiltration des Fettgewebes im Sinne einer Wucheratrophie. Im Bereiche der Fettinseln vielfach thrombosierte präcapillare Gefäße und endothelgeschwellte Verzweigungen solcher auffällig. Keine Riesenzellen, keinerlei Nekrose oder Verkäsung. Tuberkelbacillen weder in daraufhin geprüften Schnittfolgen, noch im Sediment eines antiformingelösten Gewebestückes nachweisbar.

III. V. L., 73 Jahre, Pfründnerin. Die geistesfrische Greisin gibt mit Bestimmtheit an, die Veränderungen ihres Gesichtes erst seit $6^1/_2$ Jahren zu bemerken. Da die sich allmählich entwickelnden schuppenbedeckten roten Herde zunächst nur an der Stirne und den Schläfen auftraten und sie diese Partien mit den Haaren verdecken konnte, wandte sie sich an keinen Arzt. Erst die zunehmenden Herde im Bereiche des Gesichtes veranlaßten sie, die Station aufzusuchen.

Stat. praes.: Juni 1923. Sehr herabgekommene kachektisch aussehende Frau, welke runzelige Decke, hochgradige Abmagerung, graziler Skelettbau. Nacken- und Halsdrüsen übernußgroß, derb, schmerzlos, reihen sich in dichten Zügen aneinander, die gleiche polyganglionäre Schwellung an den Lymphknoten der Ellenbeuge und Leiste. Innere Organe o. B. Radiologisch Hilusschatten. An Röhrenknochen, Hand- und Fußskelett die dem Alter entsprechende Osteoporose. An der Stirnhaargrenze neben zartnarbig atrophischen Stellen, serpiginös gruppierte, schuppen- und krustenbedeckte Aussaaten typischer Lupus vulgaris-Herde. Ähnliche aggregierte erbsen-, bohnen- und kronenstückgroße disseminierte Lupusplaques an Schläfe, rechter Wange, Kinn, rechtem Kieferwinkel und angrenzender Halsregion. Die ganze Nase, gleichwie die höchste Wangenwölbung rechts, die unteren Gesichtspartien, scheckiggrau violett-rot gesprenkelt, die bläuliche Verfärbung auf feinste Gefäßerweiterungen zu beziehen. Auf der linken Wange über dem Jochbein eine über gänseeigroße, auf das untere Augenlid übergreifende, median an der Nasolabiarfurche begrenzte, polsterartig vorgewölbte blaurot verfärbte Geschwulst. Diese Schwellung ist nicht im Sinne eines scharf abgesetzten Tumors aufzufassen, sondern als in die Tiefe reichende, mit verjüngten Randzonen in scheinbar normale Nachbarschaft übergreifende massige Infiltration. Der Herd fühlt sich mäßig derb elastisch an, ist von normaler reichlich vascularisierter, mäßig glänzender Decke überspannt und zeigt klinisch an keiner Stelle regressive Veränderungen. In weiterer Umgebung sind auch auf dieser Seite schilfernde typische Lupusherde eingestreut. Blut-Wa. negativ, Pirquet stark positiv. Auf 5 mg A.-T. Allgemein- (39°) und Herdreaktion an den lupösen Stellen. Der violette linksseitige Wangenherd deutlich intumesciert, seine Decke praller gespannt, und vorübergehend lebhafter gerötet.

Anatomisch entspricht der violetten Wangengeschwulst (Sektor der höchsten Wölbung) ein ziemlich uncharakteristischer Infiltrationsprozeß des subcutanen und tieferen Coriumgewebes. Fettschicht frei. Die nicht zu dichten, zwischen aufgelockerte, verschmächtigte, schwach tingible Kollagengeflechte eingestreuten Granulationsherde sind durch besonderen Reichtum hoch kalibrierter Gefäße aus-

gezeichnet, welche in der adventitionellen Schicht spärliche Rundzellzüge führen. Das Massiv der nicht zu dichten Herde wird zwar hauptsächlich von epitheloiden Typen bestritten, doch sind diese Verbände auch reichlich von Rundzellen durchsetzt und von solchen umgrenzt. In den infiltrierten Hautlagen sind die Schweiß- und Talgdrüsen deutlich erhalten. Die oberen Cutisschichten von lockerem Gefüge, die rarefizierten ineinandergedrängten kernarmen Bindegewebsfibrillen brüchig, vielfach zerfallen, die Elastinnetze aufgelöst, verschmächtigt, stellenweise schollenartig angehäuft. In dieser wabigen, substanzarmen Lage mächtige, wie kavernös erweiterte Blutgefäße, deren Umgebung kaum infiltriert. Der Papillarkörper verstrichen. Bandförmige Überlagerung des bedeutend reduzierten, auf wenige Zelllagen eingeengten Epithels. Keine Tuberkelbacillen (in Schnittreihen). Ein dem linken Kieferwinkel entsprechender Lupusherd zeigt den charakteristischen Aufbau aus Epitheloidzelltuberkeln mit Riesenzellen und zentraler Homogenisierung. Bacillen auch in diesem Herd nicht nachweisbar.

Von diesen 3 Beobachtungen zeigen I. und II. das klassische Bild des sogenannten Frostbeulenlupus, wobei im ersterwähnten Falle die profunde, derbe Infiltrationsform in mehr diffuser Ausbreitung im Bereiche der Wangen, oberen Augenlidern und Handrücken vertreten war, während über den Fingern mehr umschriebene knotige Bildungen ihren Standort hatten. Bei der zweiten, 29jähr. Patientin beschränkte sich der Prozeß auf das nicht so häufig ausgewiesene solitäre Erkrankungsgebiet einer Ohrmuschel und des äußeren Gehörganges. Hier handelt es sich um eine mehr flächenhafte Ausbreitung des infiltrierenden Granuloms mit ganz eigenartigen Reizattaquen von ekzematoidem Charakter. Dem histologischen Baue nach deckten sich die Erkrankungsprodukte beider Fälle vollkommen und waren den Gewebsveränderungen nach auch in keiner Weise von dem Falle III. zu unterscheiden gewesen. Hervorzuheben wäre, daß in dieser Reihe die des öftern beschriebenen Lupusflecke bzw. bei Anämisierung vortretende gelbe Stippchen nicht zu beobachten waren und dem entsprechend in den Schnittserien sich keine tuberkuloide Zellkomplexe einstellen. Für die spezifische Abstammung der Zustandsformen waren bei I. und II. weder anamnestische noch klinische Anhaltspunkte zu gewinnen. Auch berechtigten die Gewebsveränderungen und biologischen Reaktionen nicht zu einer solchen. In den uncharakteristischen Plasmomen waren Tuberkelbacillen weder in der Stäbchen- noch granulären Form aufzufinden. Auf A.-T. in höheren Dosen waren zwar febrile Allgemeinreaktionen zu erzielen (38—38,5° auf 8—10 mg A.-T.). Herderscheinungen stellten sich jedoch nicht ein. Zur Heranziehung des Tierversuches fand sich leider keine Gelegenheit. Nach diesen negativen Anzeichen möchte ich mich für eine Gruppe der dem Begriff des Lupus pernio unterstehenden Äußerungen jenen Autoren anschließen, die wie *Zieler*, *Kreibich*, *Kühlmann*, *Hilger*, *Volk* u. a. die auslösende Noxe als nicht dem Tuberkulose Virus angehörend erachten. Gegen diese Auffassung können die des öfteren beschriebenen und auch in den oben erörterten Fall I. verfolgten Knochenveränderungen ins Feld geführt werden.

Die schon von *Besnier* wahrgenommenen, von *Tenneson* genauer beachteten Auftreibungen der Metakarpal- und Phalangealknochen können keineswegs als mit der spezifischen Spina ventosa identisch eingeschätzt werden, wenn auch das klinische Bild und das strukturelle Verhalten in der radioskopischen Feststellung einigermaßen dafür spricht. Bereits *Zieler*, wohl der beste Kenner des Krankheitsbildes, gelangte aus der Analyse seiner Beobachtungen, sowie der Fälle: *Danlos*, *Forchhammer*, *Hilgers*, *Klingmüller*, *Bloch*, *Jadassohn*, *Kühlmann*, *Kreibich*, *Nobl* u. a. zu dem Ergebnis, daß diese ostalen und periostalen Veränderungen von dem typischen Zustand der tuberkulösen Phalangealauftreibung wesentlich abweichen. Die besondere Neigung dieser Knochenprozesse zu fibroskleröser Ausheilung, ohne je beobachtete Bereitschaft zum Zerfall und Durchbruch, ließ schon früher ihre Zugehörigkeit zum Formenkreis tuberkulöser Erkrankungen fraglich erscheinen. *Rieder* spricht von einer Kombination „chronischer Osteomyelitis mit Lupus pernio“ (Fortschr. a. d. Geb. d. Röntgenstrahlen, **15**, 125), welche er in 2 Fällen an den Händen klinisch und röntgenologisch verfolgen konnte, wobei er das mit dem Hautleiden korrespondierende Bild (Radiogramm) der Handskelette wohl als seltene Form der Spina ventosa Erwachsener anspricht, gleichzeitig aber die Ansicht vertritt, daß ähnliche mit diffuser Entkalkung, Aufhellung und Rarefizierung bzw. herdförmiger Lückenbildung (im Röntgenbild) einhergehende Knochengranulome, sowohl tuberkulöser als auch syphilitischer oder pyogener Abstammung sein können. Daß die Daktylitis syphilitica sowohl bei hereditärer Lues als auch beim akquirierten Leiden zu spindelförmiger Auftreibung der Finger- resp. Zehengelenke zu führen vermag, ist eine längst bekannte Tatsache und es ergeben sich nicht zu selten auch bei der radiologischen Untersuchung Strukturbilder, welche in jeder Hinsicht mit den, bei Lupus pernio beobachteten Veränderungen übereinstimmen. Trotz dieser ätiologischen Unsicherheit der Phalangealerscheinungen findet man diese immer wieder als Stützen der Auffassung des Lupus pernio als cutane Äußerung der Tuberkulose angeführt, zumal wenn beide Störungen an den Patienten in örtlicher Beziehung zu einander zu verfolgen sind. Als neuere Bekräftigung dieser Auslegung dient die von *Jüngling* formulierte Definition des Knochenprozesses als: „Ostitis tuberculosa multiplex cystica“ (Fortschr. a. d. G. d. Röntgenstr. **27**. 1921). *Jüngling* fand (namentlich in einem Falle) die ostalen Vorgänge an den Fingern, Zehen, Mittelhand-, Mittelfußknochen, mit dem Weichteilprozeß in Gestalt von Knotenbildung in den Sehnenscheiden, dem subcutanen Zellgewebe und der Haut, einhergehen. Die Knochen boten die bekannte wabige, konfluierende Aufhellung, die Weichteilinfiltrate die bei Lupus pernio geläufige bacillen- und riesenzellenfreie Granulombildung. Die einzige, bisher vorliegende histologische Untersuchung veränderter Phalangen im

Bereiche des Hautprozesses, hat auch nicht die geringsten Anhaltspunkte für die spezifische Voraussetzung der Ostitis geliefert. Es ist das der von *Gans* (Derm. Zeitschr. 34, 64) aus der Klinik *Bettmann* mitgeteilte Fall eines typischen Lupus pernio (blaurote Knoten der Fingerrücken, scharf abgesetzte Knoten an den linken Zehen, violette Verfärbung der aufgetriebenen Ohrmuscheln. Die im Röntgenbilde als banale sklerosierende Störung sich darbietende Knochenläsion war im anatomischen Testmaterial als uncharakteristische, ohne jede regressive Veränderung einhergehende chronische Entzündung anzusprechen. Da, wie so häufig, auch in diesem Falle viele Jahre seit dem Bestand des Leidens verstrichen waren, wäre es immerhin denkbar, daß früher vorhandene Granulationsherde des Knochenmarkes bereits zur Resorption und zum Ersatz durch ostifizierendes fibröses Gewebe gelangt waren. Die Einlagerung solcher Entzündungsprodukte und ihre bacilläre Natur müßte einwandfrei an Frühformen festgestellt werden. In jenem, in jahrelanger Evidenz genau verfolgten Falle *J. Schaumann* (Nord. m. Ark. 1917), den er am letzten nordischen Dermatologentag an der Hand des Sektionsmaterials zur Diskussion stellte (Stockholm 6.—8. Juni 1922, Förh. nordisk. Derm. Förenings Helsingfors 1923) ergab die mikroskopische Untersuchung zweier früher affiziert gewesener Phalangen, auch nur unbedeutende, von fibrösen Zügen durchsetzte Markveränderungen, obschon die langen Röhrenknochen (oberes Humerusende) inokulables tuberkulöses Granulationsgewebe enthielten. In dieser, unter den Erscheinungen der bacillären Lungentuberkulose zugrunde gegangenen, eine Bäuerin betreffenden Beobachtung ist das, 16 Phalangen bzw. Metakarpalknochen betreffende Leiden ebenso wie der Hautprozeß, dem spezifischen Lungenvorgang viele Jahre vorangegangen und war zur Zeit der manifesten Pulmonalsymptomen (Bacillennachweis im Sputum) bereits längst zur Rückbildung gelangt. Aus der ganzen Darstellung ist jedoch nicht zu entnehmen, inwieweit die vor Jahren bestandenen Hautläsionen in ihrer Klinik und Anatomie den Begriff eines Lupus pernio entsprachen. *Schaumann* bezeichnet den von ihm zunächst 1904 beobachteten Ausbruch (Ann. d. Dermatol. 1917, Obs. 1) als Ausstreuung lupoider Knötchen in der Umgebung einer alten Wangennarbe, welch letztere nach Exstirpation eines vulgären Lupusplaques zurückblieb. Solche phototherapeutisch günstig beeinflußbare, noduläre Schübe rezidivierten nach mehrjährigen Intervallen am gleichen Standort, an der Stirne und Nase bis zum Jahre 1913, parallel mit den als Spina ventosa angesprochenen Fingerveränderungen. Seit 1914, dem Zeitpunkt der Lungeninfiltration keine Nachschübe, und Rückbildung der Fingerveränderungen. Nach der ganzen Darstellung muß man eher den Eindruck gewinnen, daß die Hautblüten bei ihrer circumscripten, nodulären Beschaffenheit und ihrer Grenzbeziehung zu Narben nach lupösen

Infiltraten, eher als Rezidive eines Lupus vulgaris anzusehen waren. In diesem Sinne scheinen in der Wechselrede auch *Bruusgaard* und *C. With* sich geäußert zu haben.

Gerade die Entwicklung von Veränderungen der Phalangealknochen in den Ausbreitungsbezirken der chronischen Hautinfiltrate, die wie erwähnt von den Vertretern der einheitlichen tuberkulösen Abstammung des Lupus pernio als kardinaler Beweis geführt wird, ist eher geeignet die Spezifität des Zustandes in Frage zu stellen. Bei der Patientin I. waren klinisch keine Volumsveränderungen der Phalangen zu verfolgen. Diese boten jedoch im Röntgenbilde deutlich kenntliche Strukturaufhellungen, welche eine rarefizierende Ostitis zur Voraussetzung haben und nach neueren Feststellungen im Anschluß an die verschiedensten entzündlichen Reizvorgänge der Umgebung, zustande kommen. Diese selbst auf flüchtige, nicht zu intensive Inflammationszustände der Gelenke und überschichtenden Weichteile folgende zuerst von *Sudek* als Knochenatrophie apostrophierte Störung hat *Kienböck* des genaueren definiert. Es handelt sich um Porosität und fortschreitenden Schwund der Spongiosabälkchen, sowie Arrosion der Knochenbalken, welche durch Resorption auf dem Wege der *Howship*schen Lakunen und *Volkmann*schen perforierenden Kanäle zustande kommen. Seit der methodischen Heranziehung der Durchleuchtung zeigt sich die Knochenatrophie als banales Begleitphänomen von Prozessen divergenter Herkunft.

Die zumeist als reflektorisch-trophoneurotische Störung aufgefaßte Läsion der Fuß- und Handknochen mit der Aufhellung der Knochenschatten (verschwommene Strukturzeichnung, lochartige Spongiosalücken) ist eine ebenso häufige Feststellung in der Unfallsmedizin, als Beobachtung bei blennorrhoischen Gelenkentzündungen, luetischen Arthropathien (*Sudek*, *Kienböck*, *Exner*, *Chiari*, *Nobl*, *Lenk*) oder bei Erfrierungen (*Hitschmann* und *Wachtel*, *Ohlmann*, Fortschr. a. d. Geb. d. Röntgenstr. **27**. 1919; *R. Winternitz*, Med. Klin. 1917). Im Verlaufe des varikösen Symptomenkomplexes habe ich zu wiederholten Malen die gleichen Veränderungen erheben können. Jüngst gedenkt *M. Jessner* (Arch. f. Dermatol. u. Syph. **139**, 2) der öfteren Verfolgung des Rarifizierungsprozesses als Begleiterscheinung der Acrodermatitis atrophicans.

Nach alledem müßte eigentlich die symptomatische Bedeutung solcher Finger- und Zehenauftreibungen viel höher veranschlagt werden, die zu den Hautläsionen in keiner örtlichen Beziehung stehen (*Martenstein*-Schles., Derm. Ges. Bresl. 1922; *Liebrecht* ibidem 1920; *Muschter*. Derm. Zeitschr. 28, 4; *Brock*-Nordwest. D. Derm. Ver. Kiel, 1921). Jedoch entbehren diese multipel auftretende rarefizierenden, von umgrenzten Hohlräumen durchsetzten Ostitiden der einwandfreien histologischen Aufklärung.

Während die fortgesetzte Beobachtung und wiederholte Exploration der Kranken I. und II. keinerlei Anzeichen einer manifesten Tuberkulose aufdecken ließ und auch die Hautveränderungen zu einer ähnlichen Deutung keine Berechtigung boten, muß die spezifische Abstammung des pernioartigen Granuloms in der Beobachtung III mit allergrößter Wahrscheinlichkeit vertreten werden. Hier handelte es sich um den späten Ausbruch eines Lupus vulgaris bei einer hochbetagten Frau (73 Jahre) in disperser aggregierter Einstreuung bohnen- bis kronenstückgroßer Herde (Stirne, Parotis, Kieferwinkelgegend, Kinn), sowie mächtiger lymphomatöser Anschwellung der gesamten Lymphknoten der Hals- und Nackengegend. Zu dieser histologisch verifizierter Aussaat gesellte sich ein die obere linke Wangenhälfte einnehmender typischer violett verfärbter Lupus-pernio-Herd, dessen glatte, gespannte Decke sich frei von Lupusflecken erwies. Diese unscharf abgegrenzte, über ganseigroße, bis an die Nasolabialfurche reichende Geschwulst derb resistenter Konsistenz ließ sich in die Tiefe verfolgen. Sowohl nach dem charakteristischen klinischen Aussehen, als auch nach dem Gewebsbefunde mußte in diesem Falle eine Kombination des Lupus pernio und L. vulgaris angenommen werden. Auszuschließen war, die durch reichliche Gefäßüberschichtung maskierte erythematoide Variante des Lupus vulgaris (*Leloir*) schon nach dem makroskopischen Verhalten. Auch die von *Lion*, *Jadassohn*, *Saiks* (W. derm. Ges. 1917), *Rusch-Hellmann* (ibidem. 1922), *H. Martenstein* (A. f. Derm. u. Syph. **134**) demonstrierte skleromatoide Spielart des in der oberen Hautschicht knötchenfreien indurierten Lupus, konnte weder nach dem Aussehen, noch nach dem anatomischen Substrat des Herdes, zu einer Verwechslung Anlaß bieten. Für dieses nur ausnahmsweise unterkommende Zusammentreffen beider Läsionsarten, noch dazu in so naher, fast unmittelbarer örtlicher Beziehung, könnte vielleicht in der dem Alter eigenen Reaktionsfähigkeit der Gewebe ein erklärendes Moment gegeben sein. Für die im höheren Alter sich äußernden Hauterscheinungen, der Tuberkulose, namentlich des Lupus vulgaris, trifft gleich wie für die spezifische Lungenerkrankung die besondere Neigung zur produktiven Gewebsreaktion in den Vordergrund. Hiermit im Einklang steht die Tendenz des Alterslupus zur Bildung planer nur kaum erhabener Herde sklerosierenden Charakters, die nur höchst ausnahmsweise zu ulcerösen Veränderungen führen und schon in ihrer Bereitschaft zu spontaner Rückbildung ihre besondere Gutartigkeit bekunden. An dieser Feststellung ändert nichts die gelegentliche Beobachtung mehr exsudativer, hypertrophischer Formen des Greisenlupus. Die von *Hoppe-Seiler* u. a. geltend gemachte geringe Neigung seniler Gewebe zu entzündlichen Vorgängen, indem der Schwund und die Obliteration der Lymphbahnen intensivere Entzündungserscheinungen hindern soll, mag auch hier

zu Recht bestehen. Im übrigen scheinen die besonderen Immunitätsverhältnisse im höheren Alter den benignen Charakter d. h. das Überwiegen der fibrösen Wucherung über das Wachstum der Plasmome, zu bedingen. Der relativ benigne Verlauf der fibrösen Form der Alterslungentuberkulose ist ja zur Genüge bekannt. In einer 400 Fälle von Hauttuberkulose zusammenfassenden Übersicht aus der Baseler Klinik (weiland *Lewandowsky*) von *Simon Bollag* (Inaug.-Diss. 1919) figuriert der Alterslupus zwischen dem 50. und 70. Lebensjahr mit 7,5 resp. 7% unter 229 Lupusfällen. Auch in dieser Zusammenstellung ist die dem Alterslupus in gewissen Grenzen zukommende morphologische Eigenheit gestreift, die seinerzeit besonders die Schule *Leloir* (Dez. Warte 1892) später *Lenglet Darier* u. a. zur Aufstellung des „Lupus des vieillards" bestimmte.

Was nun den Gewebsfund in unserem Falle betrifft, so zeigten die verschiedensten Lupusherde in weitreichender Übereinstimmung den charakteristischen Tuberkelbau mit zahlreichen Riesenzellen, homogenisierten Zentren und schütteren Rundzellschwärmen in der Umgebung der Knötchen. Das Gewebssubstrat des pernioartigen Knotens entsprach in allen Zügen dem uncharakteristischen Aufbau der *Tenneson*schen Granulome mit der Einkeilung verschieden dichter Epitheloidzellnester in ein faserdichtes kaum entzündlich verändertes Kollagenstroma der Cutistiefe. Keine Riesenzellen, keine Nekrobiose. Im Epithel und dem Papillarkörper alle Anzeichen der Altersatrophie. Trotz der großen Verschiedenheit im klinischen Aussehen und dem histologischen Aufbau wäre es gesucht hier ein Zusammentreffen zweier Zustandsformen anzunehmen, deren auslösende Noxen miteinander nichts gemeinsam haben. Schon die ausgesprochene Herdreaktion auf Tuberkulin, welche ebenso an dem Lupus-pernio-Plaque, wie an den vulgären Lupusefflorescenzen in unverkennbarer Deutlichkeit in die Erscheinung trat, mußte zur Annahme einer ursächlichen Zusammengehörigkeit beider Läsionstypen drängen. Unerklärlich bleibt es hierbei nur, welcher vorbereitenden Faktoren es bedurfte, um die Reaktionsfähigkeit des Bodens derart zu beeinflussen, daß nachbarliche Gewebsgebiete auf den gleichen Reiz mit voneinander immerhin recht abweichenden Entzündungsprodukten reagierten. Meist sehen wir in der Pathologie infektiöser Granulationsgeschwülste das Umgekehrte zutreffen, d. h. die allgemeine Decke den Angriff der verschiedenen Noxen mit gleichgearteten Gewebsveränderungen abzuwehren. Individuelle Disposition, Qualität der Reaktionsfähigkeit des Organismus pflegen hierbei ebenso auf die Struktur der Gewebsprodukte mitbestimmend zu sein, als Art und Virulenz der Krankheitserreger. Die Wechselbeziehung aller dieser Faktoren sehen wir gerade bei den verschiedensten Manifestationen der Hauttuberkulose zur Äußerung gelangen. Hierzu kommt noch der regulierende Einfluß des

Immunitätszustandes, den wir besonders für, im hohen Alter zur Bildung gelangenden Formationen geltend machen müssen, denn es kann keinem Zweifel unterliegen, daß die Hautmanifestationen hier stets als auf dem Wege der Blutbahn oder lymphogen ausgestreute Späterscheinungen eines Infektionsvorganges aufzufassen sind, dessen erste Haftstätten in frühe Jugend zurückdatieren. Dem neuerlichen Aufflackern des jahrzehntelang latent gebliebenen Prozesses werden dann durch den physiologischen Gewebsumbau wie auch durch die eingetretene aktive Immunität und nicht in letzter Linie durch die Virulenzabschwächung der Erreger und verminderter Toxizität ihre Stoffwechselprodukte Grenzen gesetzt. Aus all diesen Umständen ergeben sich dann die modifizierten Reaktionsformen, mit deren Abschätzung die Histopathologie zu rechnen hat.

Die besondere Keimarmut und Virulenzschwäche scheint für die Gruppe jener Lupus-pernio-Fälle zuzutreffen, für welche die tuberkulöse Herkunft höchst wahrscheinlich ist. Denn überzeugende Keimbefunde im Gewebe und einwandfreie Übertragungsversuche sind in den Berichten der Literatur kaum aufzufinden. Nur im Übertragungsversuche von *Gans* (Derm. Zeitschr. **33**) kam bei einem von 2 geimpften Versuchstieren nach mehrmonatlicher Inkubation eine Drüsen- und Milztuberkulose zustande (Intraperitoneale Knotenverimpfung). Auch ich konnte in darauf geprüften Schnittreihen für Tuberkelbacillen sprechende Einschlüsse nicht nachweisen, doch war das zur Untersuchung zur Verfügung stehende Gewebsstück viel zu klein, um die Keimfreiheit des Ganzen fast faustgroßen Herdes behaupten zu können. Hingegen kann ich in der früher erwähnten Herdreaktion des L. pernio nur ein ergänzendes Beweismoment für dessen spezifische Provenienz erblicken. Als eine besondere Eigenheit der Type wird immer wieder geltend gemacht, daß dieselbe weder mit allgemeiner, noch mit Lokalreaktion auf Tuberkulin einherzugehen pflegt [*Klingmüller*, *Kreibich*, *Bloch*, *Hilgers*, *Zieler*, *Polland*, *Volk* (Arch. f. Dermatol. u. Syph. **133**)]. Nur schwanken noch sehr die Ansichten über die Bedeutung dieser Ausfallserscheinung und wollen manche Verfechter der tuberkulösen Natur alle Äußerungen des Lupus pernio gerade in dieser spezifischen Anergie ein Wesenszeichen des Prozesses erblicken. Die Allgiltigkeit des Ausbleibens febriler Allgemeinerscheinungen sowie der Herdreaktion bei der biologischen Probe wird durch die oben besprochene Beobachtung gleichwie durch einzelne frühere Befunde von *Klingmüller*, *Jadassohn* u. a. widerlegt. Namentlich pflegt die Allgemeinreaktion nicht auszubleiben, wenn nur genügend hohe A.-T. Tuberkulindosen injiziert werden. Freilich wird selbst in heftigen örtlichen Reizerscheinungen kein absolutes Kriterium der Spezifität zu erblicken sein, wenn man sich an die gelegentliche Reaktionsfähigkeit der Produkte bei Syphilis, Lepra

Sporotrichose und anderen infektiösen Granulationsgeschwülsten erinnert. Noch bei weitem geringer zu veranschlagen ist der therapeutische Effekt bei all den hier in Frage kommenden Erkrankungsgruppen. Bei den Patientinnen I. und II. vermochten protrahierte Arsen- und Jodkuren in keiner Weise das Krankheitsbild zu beeinflussen, während im Falle III. sowohl der Lupus pernio als auch die eingestreuten Lupus-vulgaris-Plaques auf Jod eine deutliche Besserung aufwiesen. *Volk* sah seine Kranke auf Neosalvarsaninjektionen günstig reagieren (Wien, Dermatol. Ges. **3**, 5. 1919). Ebenso verfolgte *Liebrecht* (l. c.) auf Arseninjektionen deutliche Rückbildung. *Muschter* und *Schaumann* (l. c.) rühmen den Effekt der Lichtbehandlung.

(Aus der Äußeren Abteilung des Stadtkrankenhauses Dresden-Friedrichstadt
[Dirig. Arzt: Prof. Dr. *Werther*].)

Zur Frage der Ätiologie der Hydroa vacciniforme.

Von
Dr. med. **Max Funfack,**
Oberarzt der Abteilung.

(Eingegangen am 4. September 1923.)

Die Hydroa vacciniforme ist eine Hauterkrankung, die bei dazu disponierten Individuen durch die Sonnenstrahlen erzeugt wird, und zwar — nach der allgemein vertretenen Ansicht — durch ihren ultravioletten Teil, der normalerweise keine destruierende Wirkung auf die Haut auszuüben vermag. Die innere Ursache beruht auf einer spezifischen „Diathese", durch die die in Frage kommenden Strahlen erst die eigenartige schädliche Wirkung erlangen. Diese Disposition ist, wie *Siemens* gezeigt hat, vererbbar und zwar wahrscheinlich recessiv, partiell geschlechtsbegrenzt. Sie besteht darin, daß im Hautgewebe gewisse Stoffe vorhanden sind, die die sonst unschädlichen Strahlen erst zu schädlichen machen.

Es gibt eine Unmenge solcher „Sensibilisatoren". Weil man nun bei den Hydroakranken oft eine Porphyrie gefunden hat, und weil das Porphyrin tatsächlich ein Lichtsensibilisator ist, sind viele Autoren zu der Ansicht gekommen, daß die „Porphyrindiathese" eine conditio sine qua non für die Hydroaentstehung sei. Man macht die Leber dafür verantwortlich. Normalerweise baut sie das Hämoglobin bis zum Bilirubin ab. Bei Schädigung oder Funktionsstörung kann sie diese Fähigkeit verlieren. Es kommt dann nur bis zum Hämatoporphyrin, das in den Kreislauf gelangt und mit Harn und Kot ausgeschieden wird. Die Vermutung, daß das Porphyrin an der bestrahlten Stelle selbst aus dem Hämoglobin der dort durch das Licht geschädigten Erythrocyten entstehen könne, muß fallen gelassen werden, weil das Experiment diese Theorie in keiner Weise zu stützen vermag.

Ein Widerspruch zu dem bisher Festgestellten besteht in dem Ergebnis der Hämatoporphyrinsensibilisierungsexperimente von *Arzt* und *Hausmann*, *Meyer-Betz* u. a. Diese fanden, daß nach Hämatoporphyrininjektionen gerade *langwellige* Strahlen die Symptome der Überempfindlichkeit hervorrufen. Die Hydroa wird durch *ultraviolette* Strahlen aus-

gelöst, der sichtbare Strahlenbereich ist dazu nicht imstande. (*Möller Finsen, Freund, Ehrmann.*) Der Widerspruch ist jedoch nur scheinbar. Endogen entstandenes Porphyrin wirkt anders als künstlich injiziertes. Außerdem gibt es bei gleicher chemischer Zusammensetzung absolut verschieden wirkendes Porphyrin. Einmal wirkt es photosensibilisierend, ein anderes Mal sogar lichtschützend. (Letzteres fand z. B. *Zielinska* bei einer Regenwurmart.) Trotz dieser eigenartigen Resultate blieb man also im allgemeinen bei der zuerst dargelegten Ansicht, daß beim Zustandekommen der Hydroa 2 Faktoren notwendig sind: ultraviolettes Licht und Porphyrie.

Während der Beobachtung von Hydroakranken an unserer Klinik sind mir aber Bedenken aufgetaucht, die nicht ohne weiteres die oben gegebene Erklärung zulassen. Zunächst in Kürze die Krankengeschichten:

Fall I. Sch., 20 Jahre, Zimmermann. Keine Konsanguinität der Eltern. In der Familie keine ähnlichen Hautkrankheiten. Seit dem 10. Lebensjahre regelmäßig jedes Frühjahr Auftreten eines Ausschlags, der nur die unbekleideten Hautpartien einnahm und von selbst zu Beginn des Winters wieder abheilte. In der Kinderzeit auch die Füße befallen, weil Patient barfuß lief. Seit er dauernd Schuhe trägt, nur noch Gesicht und Hände. Patient, der sich gut beobachtet, hat nie bei sich rotgefärbten Urin gefunden. Vor mehreren Jahren ist der Ausschlag besonders heftig gewesen und hat zur Verstümmelung der Ohrmuscheln geführt. In diesem Jahre trat er während der Osterfeiertage auf, wo die Frühlingssonne erstmalig intensiv bei wolkenlosem Himmel zur Wirkung kam und Patient sich viel im Freien aufhielt.

Befund: 4. IV. 1923. Mittelgenährter, großer Mann. Innere Organe klinisch gesund. Es finden sich an der Haut der Hände, des unteren Teils der Vorderarme, des Gesichts, des Halses und des Nackens nebeneinander kleine weißliche Quaddeln, Papulovesikeln, bis linsengroße Bläschen, varioliforme Pusteln, Erosionen, Nekrosen und Krusten. Daneben das Gesicht übersät mit pockenähnlichen Narben, besonders an Wangen, Stirn und Nase. Der äußere Ohrrand zu einem mit dünner, unebener Epidermis überzogenen Knorpelskelett reduziert. Schleimhäute, Nägel, Gelenke und Knochen unbeteiligt. Die gesamte Körperhaut gleichmäßig gebräunt. Haare dunkel. Temperatur normal. Urin hell, klar, kein Porphyrin, kein Porphyrinogen, kein Bilirubin, kein Urobilin, kein Urobilinogen. Alle Leberfunktionsprüfungen ergeben normale Resultate. Im Blut Eosinophilie von reichlich 5%, relative Lymphopenie von 14% zugunsten der polymorphkernigen, neutrophilen Leukocyten; sonst nichts Pathologisches.

Verlauf: Während des Zimmeraufenthaltes baldiges Schwinden aller Efflorescenzen ohne sonstige Therapie unter teilweiser Hinterlassung variolaähnlicher Narben. Während des reichlich 4wöchentlichen Krankenhausaufenthalts der Urin nahezu täglich auf Porphyrin und Porphyrinogen untersucht, stets mit negativem Erfolge. Auch die wiederholten Leberfunktionsprüfungen stets negativ.

Fall II. H., 19 Jahre, Graveur. Keine erbliche Belastung. Seit dem 5. Jahre regelmäßig im Sommer Ausschlag im Gesicht, verschwindet im Herbst von selbst. Patient hat nie bemerkt, daß der Urin dunkel oder rot war. In den letzten Jahren der Ausschlag stärker geworden. Auch hier während der sonnigen Osterfeiertage erstmaliges Auftreten in diesem Jahre.

Befund: 3. IV. 1923. Mittelkräftiger, gesund aussehender Mann. Innere Organe gesund. Im Gesicht, besonders auf der Nase gleiche Hautveränderungen wie bei

Fall I. Hautfarbe ebenfalls allgemein gebräunt. Haare dunkel. Nägel und Schleimhäute frei. Urin, Temperatur normal. Im Blut wie bei I Eosinophilie von 6% und relative Lymphopenie von 14,5%.

Verlauf: Wie bei Fall I.

Fall III. N., 9jähriges Mädchen. Die Mutter, 53 Jahre alt, zur Zeit in der Menopause, hat den gleichen Ausschlag. Er trat bei ihr erstmalig im 9. Jahre auf, kam jedes Jahr im Frühjahr wieder, wenn „die Bäume ausschlagen" und verschwand ohne Behandlung zu Beginn des Winters. Seit vielen Jahren war er nur noch unbedeutend, nur in letzter Zeit, seit die sonst normalen Perioden aussetzten, ist er wieder in stärkerem Maße ausgebrochen. Bei der sich ambulant vorstellenden Mutter handelt es sich um typische H. v. im Gesicht und an den Händen. Bei dem Kind trat der Ausschlag erstmalig im 8. Jahre auf, und zwar im Herbst, wo „das Wetter besonders schön war und das Kind den ganzen Tag im Freien war". Im Winter Abheilung; während der sonnigen Osterfeiertage 1923 wieder verstärkte Eruption. — Im 3. Jahre Conjunctivitis ekzematosa; im 5. Masern und Spitzblattern, sonst nie ernstlich krank.

Die Mutter hat weder bei sich noch bei der Tochter je dunklen oder rotgefärbten Urin bemerkt.

Befund: 16. IV. 1923. Mittelkräftiges, mittelgenährtes Kind mit Cornealtrübungen und mäßiger Protrusio bulborum. Gladiocephaler Typus mit äußerst mangelhafter Zahnbildung. Intelligenz normal. Am Halse und Nacken sowie in der Unterkieferwinkelgegend mäßige Drüsenschwellungen. Sonst innere Organe gesund. Gesicht, Hände und unterster Teil der Vorderarme übersät vorwiegend mit eitrigen Pusteln, Knoten und Krusten, aber auch Papulovesikeln, Erosionen und oberflächlichen weißlichen Narben. Besonders stark befallen: Nase, beide Wangen und beide Handrücken. Haut am ganzen Körper mittelstark pigmentiert. Schleimhäute, Nägel, Gelenke frei. Temperatur, Urin normal. WaR. negativ. Blutstatus: Im Blut bei der Mutter relative Lymphopenie von 14,5%, bei der Tochter von 15%; bei der Mutter 5,4%, bei der Tochter 4% Eosinophile. Sonst nichts Besonderes.

Verlauf: Die Anamnese war im Anfang nicht genau genug zu erheben gewesen, weil die Mutter sich wenig um ihr Kind kümmerte. Das Vorherrschen eitriger Efflorescenzen verführte uns zunächst dazu, ein impetiginöses Ekzem zu diagnostizieren und dementsprechend zu behandeln. Das Exanthem besserte sich zwar wiederholt, doch traten immer wieder Rezidive auf. Diese waren besonders stark, wenn der Himmel unbewölkt war und das Kind viel im Garten sich aufhielt. Diese Beobachtung wiederholte sich. Wir ließen das Kind deshalb tagsüber im Zimmer und wendeten erst Ichthyolsalbe, aber ohne Erfolg, dann Zeozonsalbe von *Kopp* und *Joseph* (Berlin) an, die infolge ihres Gehaltes an Umbelliferonverbindungen die schädigenden Ultraviolettstrahlen absorbiert. Schon bald danach heilten die Efflorescenzen sämtlich ab. Als die Salbe weggelassen wurde, traten regelmäßig Rückfälle auf. Tägliche Urinuntersuchungen auf Porphyrine hatten stets ein negatives Resultat; auch nach Trionalgaben kein Porphyrin. Patientin steht noch in klinischer Beobachtung. Auch während der Strahlenversuche nie pathologische Bestandteile im Urin.

Zunächst interessierte mich die Beantwortung folgender Fragen: Ist die Haut dieser Patienten, die nie eine Porphyrie zeigten, überempfindlich für experimentelle Bestrahlung? Wenn ja, worin besteht diese Überempfindlichkeit und für welche Strahlengattung trifft das zu? Worin besteht der Unterschied zwischen der Reaktion beim Gesunden und beim Hydroakranken? Ist durch die Strahlenwirkung oder durch

wiederholte Trionalmedikation vielleicht eine bisher latente Porphyrie zu provozieren?

Unter natürlichen Verhältnissen lösen nur die ultravioletten Strahlen das Bild der Hydroa aus. Ferner wirken nur diejenigen Strahlen in einer Materie, die von ihr absorbiert werden. Aus der Tatsache, daß die *Hydroa* vacciniforme mit Narbenbildung abheilt, ist zu folgern, daß sich die Strahlenwirkung bis ins Corium hinein erstrecken muß. Eine Hautkrankheit ohne Narbenbildung gehört nicht zum typischen Bild der Hydroa *vacciniforme*. Die schädigenden Strahlen müssen also die Epidermis durchdringen und erst in der Tiefe zur Absorption und Wirkung gelangen. Das ist wichtig für die Beurteilung der Frage nach der Wellenlänge dieser Strahlen. Klinisch ist das Primäre und Charakteristische der Krankheit eine Zellschädigung in Form kleinster weißer quaddelartiger Fleckchen inmitten gesunder Haut. (*Jesionek* vergleicht diese primären weißen Flecke mit den nekrotischen Stellen, die man bei der Elektrolyse rund um die Nadel auftreten sieht. Ich habe der Kürze halber den Ausdruck Quaddel gebraucht. Ich bin mir dabei aber wohl bewußt, daß diese Bezeichnung nicht denselben Zustand bezeichnet, dem man sonst den Namen Quaddel gegeben hat. Quaddeln weisen auf vasomotorische Störungen hin; hier dagegen handelt es sich um eine circumscripte Zellnekrose. Auch kann sich eine Quaddel sonst nicht zu einer höheren Morphe entwickeln; sie ist schon die definitive Folge eines heftigen Reizes. Sie kommt zustande nach *Jadassohn* durch Gefäßerweiterung und Ödem sowie Leukocytenauswanderung in die perivasculäre Zone und stellt danach die leichteste Form der Hautentzündung dar.) Entzündung und Blasenbildung treten erst sekundär auf. Ob diese Zellnekrose nun hervorgerufen wird durch direkte degenerative primäre Zellschädigung infolge der Strahlenwirkung, oder ob sie erst sekundär als Folge von Gefäßveränderungen auftritt, wie das z. B. *Wolters* annahm, ist noch nicht entschieden. Theoretisch können natürlich die Sensibilisatoren überall ihre Wirkung entfalten. (An den Gefäßwandzellen und an den Nervenzellen, ebenso aber auch an der Epithelzelle.)

Welche Wellenlänge besitzen nun die Strahlen, die bis ins Corium vorzudringen vermögen?

Die ultravioletten Strahlen haben eine Wellenlänge von weniger als 400 $\mu\mu$. Sie spalten Eiweiß, Fett und Kohlenhydrate und beeinflussen die Zelloxydasen derjenigen Zellen, von denen sie absorbiert werden (*Bering, Meyer*). — Das Sonnenspektrum reicht bis 300 bzw. 290 $\mu\mu$. Die Grenze ist abhängig von der Beschaffenheit der Atmosphäre, von der Tages- und Jahreszeit usw. Sie bewegt sich aber nur innerhalb von We ten, die nahe beieinander liegen. Dagegen unterliegt die *Menge* der jeweils gespendeten Strahlenart erheblicheren Schwankungen. So enthält z. B. die Frühjahrs- und Herbstsonne besonders große Quantitäten von Ultraviolettstrahlen. — Die äußerste Grenze des Quarzlampenspektrums liegt bei etwa 200 $\mu\mu$ (Absorptionsgrenze des Quarzes). Die Strahlen zwischen etwa 400 $\mu\mu$ und 300 $\mu\mu$ nennen wir innere ultraviolette, diejenigen zwischen 300 und

200 $\mu\mu$ äußere ultraviolette Strahlen. Erstere wirken normalerweise heilend, letztere deletär. Die Epidermis schützt die übrige Körperdecke mit ihren empfindlichen Organen vor den äußeren ultravioletten Strahlen, indem sie dieselben völlig abfiltriert. Nur die inneren ultravioletten Strahlen vermögen bis ins Corium vorzudringen, wo sie dann nahezu restlos durch „den roten Sonnenschirm des Capillarsystems" (*Bering*) absorbiert werden und fördernd auf den Zellstoffwechsel und die Gewebeatmung wirken.

Hiernach können also nur die inneren Ultraviolettstrahlen für die Entstehung der Hydroa verantwortlich gemacht werden. Unter normalen Bedingungen geben (nach dem *Schulz-Arndt*schen Gesetze) diese Strahlen einen die Zelltätigkeit fördernden Reiz ab, nach einer durch Sensibilisatoren gesteigerten Wirkung aber wird dieser Reiz so stark, daß es zum Zelltod kommt.

Das Ergebnis dieser theoretischen Überlegungen hat sich auch experimentell bewahrheitet. Nach Abheilung der Hydroaefflorescenzen bestrahlte ich die Haut unserer Patienten mit Sonnenlicht, Kohlenbogenlicht und mit der Kromayerschen Quarzlampe (gefiltert und ungefiltert) in verschieden starker Dosis und verglich die Wirkungen mit denen bei Gesunden, die die gleiche Körper- und Hautbeschaffenheit, das gleiche Alter und vor allem die gleiche Hautbräune hatten wie die Patienten. Besonders achtete ich dabei darauf, ob bei den sich ergebenden Reaktionen Unterschiede auftraten zwischen den Hautbezirken der Hydroakranken, die früher krank gewesen waren und denjenigen, die infolge des Kleiderschutzes noch nicht ergriffen worden waren.

Versuch I. Sonnenstrahlung (wolkenloser Himmel am 25. IV. 1923, Bestrahlungszeit 3 Stunden mittags von 12 bis 3 Uhr). Grenze der Ultraviolettstrahlung bei 300 $\mu\mu$. Intensivste Wirkung der quantitativ größten Strahlenmasse bei 370 $\mu\mu$ (*Schanz*).

Bestrahlter Bezirk: Rechte obere Wangengegend in fünfmarkstückgroßer Ausdehnung. Umgebung abgedeckt.

Ergebnis: Bei den Hydroakranken *sofort* Quaddelbildung und mäßig starkes Erythem. Bei den Kontrollen erst nach etwa 6 Stunden schwaches Erythem. Auf dem Höhepunkt bei dem Kranken Schwellung, Rötung und Bläschenbildung. Bei den Kontrollen nur Erythem, das bald abklingt. Mehrmalige Bestrahlungen derselben Stelle und anderer Bezirke konnten leider nicht stattfinden, weil in der folgenden Zeit nie wieder wolkenloser Himmel anzutreffen war. Nekrosen und Narben ließen sich nicht erzeugen. Das lag wohl an der zu kurzdauernden Bestrahlung. Man könnte versucht sein, den Grund darin zu suchen, daß während des Versuchs zufällig die Sensibilisatoren fehlten. Das erscheint mir aber nicht zulässig; denn ein deutlicher Unterschied in der Wirkung beim Hydroakranken und beim Gesunden war ja vorhanden. Diese typische Hautüberempfindlichkeit kann bei gleichbleibender äußerer Ursache nur auf einer „Disposition" der Kranken beruhen, d. h. auf der Anwesenheit von Sensibilisatoren.

Versuch II. Offenes Kohlenbogenlicht (55 Volt, 10—13 Amp., Effektdochtkohle Siemens Nr. 301. Spitzwinklige Kohleneinstellung. Grenze der Ultraviolettstrahlung bei 220 $\mu\mu$. Die Wirkung der Strahlen von 300 $\mu\mu$ bis 220 $\mu\mu$ ist aber praktisch außer acht zu lassen, weil die Strahlenintensität in diesem Bereich außer-

ordentlich gering ist. Die größte Strahlenquantität und -wirkung liegt bei 385 $\mu\mu$. Die Ähnlichkeit mit der Sonne ist also ziemlich groß). (*Schanz.*)

I. Bestrahlter Bezirk: Rechte obere Rückenseite. Abstand 50 cm. Dauer 45 Minuten.

Ergebnis: Bei allen Bestrahlten Erythembeginn erst nach 11 Stunden, bei den Kindern etwas früher. Keine Marmorierung. Höhepunkt mit Schwellung, Rötung, Jucken und Brennen. Bei den Kontrollen ist die Reaktion am stärksten. Später Schälung. Nach 3 Wochen wird derselbe Bezirk nochmals in gleicher Weise 60 Min. lang bestrahlt. Jetzt trat bei den Hydroakranken das Erythem sofort auf, bei den Kontrollen erst nach 7 Stunden. Auch war die Reaktion bei den Patienten diesmal wesentlich stärker als bei den Gesunden. Um ein Wärmeerythem, das ja bekanntlich ohne Inkubationszeit auftritt, kann es sich bei den bisherigen Versuchen nicht handeln, weil bei den Gesunden stets eine Latenzzeit vorhanden war. Heilung wieder unter Schälung. Bemerkenswert war bei der letzten Bestrahlung folgende Beobachtung, die unbeabsichtigt gemacht wurde, aber sehr wertvoll ist. Das Zentrum des Strahlenkegels war auf die Scapulamitte eingestellt. Nacken und Kopf erhielten nur Randstrahlen. Trotzdem zeigte die Nacken- und rechte Gesichtsgegend eine Reaktion sofort, die wesentlich stärker war als diejenige der direkten Strahlung. Es kam am Ohr sogar zur Quaddelbildung und zum Auftreten von hämorrhagischen Blasen, die mit Krusten- und Narbenbildung abheilten! Das früher erkrankt gewesene Gewebe reagierte also auf eine geringere Strahlendosis wesentlich stärker und sogar in typischer Weise, während das früher gesund gewesene Hautgewebe zwar bei der wiederholten Bestrahlung überempfindlich geworden war, aber trotz einer höheren Strahlendosis keine Hydroaefflorescenzen hervorzubringen vermochte.

II. Bestrahlter Bezirk: Rechte untere Wangengegend in fünfmarkstückgroßer Ausdehnung. Umgebung abgedeckt. Dauer 45 Minuten. Abstand 50 cm.

Ergebnis: Beim Kranken sofort Quaddelbildung und Erythem, bei der Kontrolle erst nach 5—6 Stunden. Beim Kranken kommt es bis zur Schwellung; bei der Kontrolle überschreitet die Reaktion die Rötungsgrenze nicht.

III. Bestrahlter Bezirk: Linke untere Wangengegend. Dauer 60 Minuten. Abstand 50 cm.

Ergebnis: Beim Kranken sofort Quaddelbildung und Erythem, beim Gesunden erst nach 3 Stunden. Beim Kranken Höhepunkt mit Rötung, Schwellung und Bläschenbildung. Beim Gesunden dagegen schon sehr baldiges Schwinden der nur mäßig starken Rötung.

IV. Bestrahlter Bezirk: Linker Handrücken und gesamter linker Vorderarm. Dauer 60 Minuten. Abstand 50 cm.

Ergebnis: Beim Kranken sofort Rötung der früher krank gewesenen Stellen auf dem Handrücken. Beim Gesunden keinerlei Reaktion daselbst. Bei beiden am früher gesund gewesenen Vorderarm erst nach mehreren Stunden Erythem, das beim Gesunden stärker ist als beim Kranken. Die Haut des Handrückens scheint besonders hohe Strahlendosen zu vertragen, bis eine heftigere Reaktion auftritt. Selbst bei einem Abstand von 25 cm und 2stündiger Bestrahlung war die Reaktion auf dem Handrücken beim Kranken nur mäßig stark, betraf nur die schon krank gewesenen Stellen und führte nur zu geringer Schwellung, Knötchenbildung und mäßiger Rötung. Beim Gesunden war nur eine sehr schwache Rötung zu erzielen gewesen.

Versuch III. Kromayer-Quarzlampe. (110 Volt, Gleichstrom, 4 Amp. Neugereinigter Brenner. Grenze der Ultraviolettstrahlung bei 200 $\mu\mu$. Kein Bandspektrum wie bei der Sonne, sondern Linienspektrum. Stärkste Impulse bei 436, 366, 319 und 254 $\mu\mu$. Innere und äußere Ultraviolettstrahlen also nebeneinander!)

I. Bestrahlter Bezirk: Linke Lendengegend. Abstand 30 cm. Dauer 15 Minuten.

Ergebnis: Bei allen Bestrahlten erst nach 7—8 Stunden Erythembeginn. Reaktion bei der Kontrolle stärker als beim Patienten. Bei letzterem nur mäßige, bald schwindende Rötung; beim Gesunden starke Schwellung. Nach völligem Abklingen der Reaktion wird derselbe Bezirk wieder bestrahlt. Dauer 20 Minuten. Jetzt bei dem Kranken nach $^1/_2$ Stunde Erythembeginn, bei der Kontrolle erst nach 5 Stunden. Bei dem Hydroapatienten diesmal wesentlich stärkere Reaktion als beim Gesunden. Dieselbe Gegend wird nach Verschwinden der Rötung nochmals 20 Minuten bestrahlt. Dabei wurde genau die gleiche Beobachtung gemacht wie bei der vorhergegangenen Bestrahlung.

II. Bestrahlter Bezirk: Linke Scapulagegend. Abstand nur 15 cm. Dauer 20 Minuten.

Ergebnis: Bei allen Bestrahlten gleichmäßig nach 2 Stunden Erythembeginn. Reaktion bei allen nahezu gleich. Es kommt bis zur starken Schwellung und Blasenbildung. Später Schälung. Keine Narben. Auch hier wurde eine wichtige Nebenbeobachtung gemacht. Der Hydroakranke hatte während der Bestrahlung sein Gesicht nach der linken Seite gedreht. Die Mitte des Strahlenkegels war auf die Scapula eingestellt; das Gesicht konnte also nur geringe Seitenstrahlung erhalten. Trotzdem bemerkte Patient schon nach einer Bestrahlungsdauer von 3 Minuten Jucken und Brennen im Nacken, im Gesicht und am linken Ohr. Es war eine starke Rötung und Schwellung sofort aufgetreten, die streng beschränkt war auf die früher erkrankt gewesenen Bezirke. Daraufhin wurde während der Fortdauer des Versuchs dieser Bezirk abgedeckt. Die Reaktion in dem „allergischen" Hautgewebe, wenn ich mich so ausdrücken darf, d. h. in der Gewebszone, die schon wiederholt erkrankt gewesen war, erreichte Schwellung, Rötung und Bläschenbildung. Narbenbildung trat nicht auf. Die Reaktion in der Scapulagegend dagegen war wesentlich geringer, vor allem, wenn man bedenkt, daß dieselbe mindestens die 7fache Dosis erhielt, weil sie länger bestrahlt wurde, und weil der Strahlenkegel direkt auf sie eingestellt war.

III. Bestrahlter Bezirk: Linke obere Wangengegend in fünfmarkstückgroßer Ausdehnung. Umgebung abgedeckt. Abstand 30 cm. Dauer 15 Minuten.

Ergebnis: Beim Hydroakranken sofort Erythem, bei der Kontrolle erst nach 3 Stunden. Reaktion beim Kranken etwas stärker als beim Gesunden. Unterschied aber gering. Bei allen Schwellung und Bläschenbildung und später Schälung. Keine Narbenbildung.

IV. Bestrahlter Bezirk: Rechte obere Wangengegend in fünfmarkstückgroßer Ausdehnung. Umgebung abgedeckt. Abstand 30 cm. Dauer 15 Minuten. Vor die Quarzscheibe wird aber eine Helluviolglasscheibe von 1,75 mm Dicke vorgeschaltet, die die äußersten Ultraviolettstrahlen bis etwa 280 $\mu\mu$ Wellenlänge abfiltriert.

Ergebnis: Beim Hydroakranken sofort Quaddelbildung, Schwellung und Erythem, bei der Kontrolle erst nach 4 Stunden Rötung. Am nächsten Tage war beim Kranken der bestrahlte Bezirk übersät mit Blasen. Bei der Kontrolle trat nur geringe Rötung auf, die bald verschwand. Die Abheilung der Reaktion beim Hydroakranken dauerte längere Zeit. Neue Narben oder Nekrosen wurden nicht beobachtet.

Im Sammelurin wurde während der Versuche und danach nie Porphyrinurie nachgewiesen. Auch tägliche Gaben von 1—2 g Trional per os während 2 Wochen konnten keine Hämatoporphyrinurie auslösen, selbst wenn während dieser Medikation noch als unterstützender Faktor die Strahlenwirkung dazu kam. Eine Porphyrindiathese war demnach bei all unseren Fällen während ihres Krankenhausaufenthalts nicht nachzuweisen.

Zusammenfassend lassen sich also nach den angestellten Versuchen die oben aufgestellten Fragen folgendermaßen beantworten:

1. Die Haut unserer Hydroakranken, die während der Beobachtung keine Porphyrie zeigten, ist trotzdem für die verwendeten Strahlenquellen überempfindlich, aber nur an den Stellen, die früher schon Hydroaefflorescenzen aufgewiesen hatten. Dort ist die erzeugte Reaktion besonders stark. Die übrige Haut dagegen zeigt zunächst keine Überempfindlichkeit. Sie verhält sich genau so wie die Haut eines Gesunden. Erst bei wiederholter Bekanntschaft mit der Ultraviolettstrahlung erwirbt sie eine Überempfindlichkeit, die aber nie die gleichen Grade erzielt wie die Haut, die die Krankheit selbst schon wiederholt durchgemacht hat. Die am meisten verstümmelten und vernarbten Stellen reagierten sogar besonders heftig. Die Strahlensensibilisatoren müssen also die Zelle dieser Hautbezirke ungestimmt haben. Es handelt sich gewissermaßen um „sessile Receptoren" für die betreffende Strahlenqualität.

2. Die Überempfindlichkeit bestand darin, daß die normalerweise vorhandene Inkubationszeit für die sichtbare Wirkung kurzwelliger Strahlen verkürzt ist oder ganz wegfällt. Diese Beobachtung hat auch *Martenstein* in der *Jadassohn*schen Klinik gemacht. Die Gesunden zeigten unter gleichen Bedingungen *stets* eine gewisse Latenzzeit.

3. Diese Überempfindlichkeit ist ganz besonders ausgeprägt, wenn Lichtquellen angewandt wurden, die *nur innere Ultraviolettstrahlen* enthielten und zwar von der Wellenlänge zwischen 370 und 390 $\mu\mu$. Hierbei wurden auch Reaktionen hervorgerufen, die an die Hydroaefflorenscenzen sehr erinnern. Es kam zur Bildung von Quaddeln und hämorrhagischen Blasen, vereinzelt sogar zu oberflächlicher Nekrose und Narbenbildung. Die Reaktionsinkubationszeit fiel in diesen Fällen sogar vollkommen weg. Wurden dagegen Strahlenquellen verwandt, die neben den inneren noch äußere ultraviolette Strahlen enthielten, so war zwar auch noch eine Überempfindlichkeit vorhanden; dieselbe war aber geringer. Die Inkubation war nur verkürzt; die Reaktionen waren nicht so heftig wie bei den allein wirkenden inneren Ultraviolettstrahlen. Zu hydroaähnlichen Erscheinungen kam es dabei niemals. Das erscheint zunächst paradox und widerspricht den *Martenstein*schen Ergebnissen. Weil ich aber diese Erfahrung wiederholt gemacht habe, muß ich darauf Gewicht legen. *Martenstein* fand, daß die Überempfindlichkeit umso deutlicher wurde, je kurzwelliger die verwendeten Strahlen waren. Weiter hatte er beobachtet, daß früher krank gewesene Hautbezirke experimentell beim Hydroakranken nicht mehr für Ultraviolett empfindlich sind. Auch das steht im Widerspruch zu den unter 1. erwähnten Ergebnissen. Unsere Erfahrungen entsprechen aber durchaus dem bereits im theoretischen Teil Gesagten. Die äußeren

Ultraviolettstrahlen hindern die inneren am weiteren Vordringen. Sie wirken nur oberflächlich, dringen nie in die Tiefe und erzeugen nur oberflächliche Reaktionen. Die inneren Strahlen dagegen dringen weiter in die Tiefe und bewirken tiefergehende Reaktionen, sobald die störenden äußeren Strahlen fehlen oder abgefiltert sind. Bei den Hydroakranken ist es die „Diathese", welche die heilsame Wirkung der inneren Ultraviolettstrahlen zu einer schädigenden steigert.

In Übereinstimmung mit *Martenstein* war auch bei unseren Versuchen festzustellen, daß die Reaktion früher gesunder Haut bei Hydroakranken auffallenderweise bei erstmaliger Bestrahlung mit Ultraviolett *schwächer* ist als diejenige beim Gesunden. Bei mehrmals wiederholter Bestrahlung dagegen ändert sich das Bild: dann wird die Reaktion beim Hydroakranken wesentlich stärker als beim Gesunden.

4. Ein deutlicher Unterschied zwischen den Strahlenreaktionen bei Hydroakranken und Gesunden war also vorhanden, obwohl nie Porphyrinurie nachgewiesen wurde. Strahlensensibilisatoren müssen für die Empfindlichkeit der Hydroahaut auch in unseren Fällen verantwortlich gemacht werden. Wir haben nur keine der bisher bekannten Sensibilisatoren während der Beobachtungszeit nachweisen können.

5. Weder durch die Bestrahlung noch durch Trionalgabe war eine etwa vorhanden gewesene latente Porphyrie so zu provozieren, daß sie in Erscheinung trat. *Linser*, *Arzt* und *Hausmann* hatten solche Fälle beschrieben, wo nach Ultraviolettbestrahlungen Porphyrinurie auftrat.

Die Reaktionen sind nicht nur von der Strahlenqualität, sondern auch von ihrer Quantität und von der spezifischen Empfänglichkeit des jeweils bestrahlten Hautbezirks abhängig. Das haben die Versuche deutlich bewiesen. Ferner ist die Reaktionsstärke abhängig von dem Grade des Pigmentgehalts der Haut. So konnten z. B. *Bering* und *Meyer* feststellen, daß pigmentierte Haut vom ultravioletten und blauvioletten Teil des Spektrums etwa die Hälfte mehr Strahlen abfängt als eine weiße Haut. Ich hatte deshalb zur Kontrolle Individuen gewählt, die die gleiche Hautfarbe hatten wie die Kranken. Vielleicht erklären diese zuletzt angeführten Tatsachen zum Teil die Differenzen zwischen den Ergebnissen von *Martenstein* und mir. Auch seine Apparatur wich zum Teil von der unsrigen ab, und außerdem war bei seinen Patienten Porphyrin als Sensibilisator gefunden worden. —

Auf Grund unserer Erfahrungen ist *Werther* zu einer Ansicht gekommen, die bereits auf dem letzten Dermatologenkongresse in der Diskussion zur Sprache kam. Für gewöhnlich nimmt man bei der Hydroa an, daß die Haut dabei durch einen im Blute zirkulierenden Stoff sensibilisiert bzw. abgestimmt sei und die Lichtstrahlen den veranlassenden Reiz zur Erkrankung bilden. *Werther* meint, daß es ebenso auch umgekehrt sein könne. Das Licht kann durch physikalische Veränderungen

der Hautzellen eine Krankheitsbereitschaft (Erythembereitschaft) hervorrufen, und ein im Blute zirkulierender Stoff gibt den Anlaß zur Dermatose ab. Diese Ansicht vertritt *Werther* deshalb, weil die typischen Veränderungen experimentell nicht überall am Körper zu erzeugen waren, sondern nur an den Stellen, wo die Lichtreize akkumuliert worden sind und eine zellständige „Sensibilisation" geschaffen haben. Ein Analogon ist z. B. ein Salvarsanerythem, das nur innerhalb eines vorher geröntgten Hautbezirks auftritt und zwar genau der Abdeckung entsprechend begrenzt. Auch hier sind zellständige Veränderungen durch die Röntgenstrahlen erzeugt worden, welche die Erythembereitschaft bedingen. Der Reiz zum Erythemausbruch bildet das im Blute kreisende Salvarsan.

Natürlich drängte sich mir nunmehr die weitere Frage auf: Welche *innere* Krankheitsursache bzw. welcher Strahlensensibilisator könnte bei unseren Patienten für die Dermatoseentstehung verantwortlich gemacht werden? Die mitgeteilten Ergebnisse haben ja eine Überempfindlichkeit der hydroakranken Haut deutlich erwiesen auch in der Zeit, wo keine Porphyrie vorlag. Auf Grund theoretischer Überlegungen, die ich zur Zeit noch praktisch im Tierexperiment zu stützen versuche, bin ich zu der Annahme gekommen, daß vielleicht *Thymusdrüsenhormone* als Sensibilisatoren in Frage kommen könnten. Viele Momente haben mich auf diese Arbeitshypothese gebracht. Die einzelnen Beweggründe möchte ich erst später mitteilen, wenn die praktischen Versuche zum Abschluß gekommen sind.

(Aus der Universitäts-Hautklinik zu Gießen [Direktor: Prof. Dr. *A. Jesionek*].)

Ein Beitrag zur Ätiologie oberflächlicher Hautblastomykosen und Hautsoormykosen.

Von

Willy Engelhardt,
Assistent der Klinik.

(Eingegangen am 20. September 1923.)

Zweck der Arbeit ist, festzustellen, ob oberflächliche Mykosen sowohl durch Soorpilze als auch durch echte Hefen hervorgerufen werden können. Wenn wir uns auch auf den Standpunkt stellen müssen, daß fließende Übergänge zwischen diesen Gruppen bestehen, daß weiter selbst der Fachbotaniker eine strenge Unterscheidung in Hefe- und Soorpilze auf Grund von konstanten Merkmalen nicht durchzuführen vermag, so versuchten wir dennoch an Hand eigener genau untersuchter und bald 2 Jahre beobachteter Kulturen zu einem wenigstens für den Kliniker verwertbaren Ergebnis zu kommen.

Während die meisten Autoren zur Soorgruppe gehörige Pilze aus Läsionen der betreffenden Mykosen, besonders der Hände und Füße, gezüchtet haben, beschreiben *Fabry, Stickel* und *Berendsen* aus den erkrankten Stellen gezüchtete Hefepilze. Oidiumpilze (bzw. Soorpilze) konnten von diesen Untersuchern nie nachgewiesen werden, was unter der großen Zahl der Fälle auffallen muß. *Fabry* nennt diese interdigitale Mykose daher „Erosio interdigitalis blastomycetica seu saccharomycetica", um gleichzeitig das klinische wie das ätiologische Moment zu betonen. Allerdings wird in einer neueren Arbeit aus der Dortmunder Klinik von *Samson* die Hefenatur des Erregers nicht mehr so streng betont wie in den vorhergehenden Arbeiten aus dieser Klinik.

Da Soor- bzw. Hefemykosen auch an anderen Körperstellen beschrieben worden sind (generalisierte Erkrankungen bei Säuglingen von *Beck* und *Ibrahim*; Soormykose der Mamma von *Engmann, Dubreuilh* und *Joulia, Kumer* [4 Fälle]; inguinale und anale Soormykose von *Muijs* [bei Erwachsenen], *Hudelo* und *Montlaur, Stäheli*; Soormykose nach Überschlägen an beliebigen Körperstellen von *Miescher, Stäheli, Tanner* und *Feuer*; Soormykose der Nägel von *Forbes, Pellier, Dubendörfer, Frei, Kumer*), so untersuchten wir mikroskopisch Krankheitsbilder der verschiedensten Lokalisation auf Pilze, wenn der klinische Befund irgendwie an eine mykotische Ätiologie denken ließ. Als Trichophytien erkannte Krankheitsbilder wurden unberücksichtigt gelassen.

Unter 16 durch Zuchtbefund bestätigten oberflächlichen Hautblastomykosen bzw. Hautsoormykosen waren 11 an Händen oder Füßen lokalisiert, eine in der Achselhöhle (zusammen mit Fußaffektion), drei in der Inguinal- bzw. Genitalgegend und eine in der Analgegend. Das Aussehen der Krankheitsbilder, aus denen die Pilze gezüchtet wurden, unterschied sich nicht von dem in der Literatur häufig beschriebenen, so daß ich auf eine nähere Beschreibung verzichten kann. Als noch nicht beschriebener Befund muß die Lokalisation in der Achselhöhle bezeichnet werden, bei einem Patienten, der gleichzeitig an einer Sooraffektion zwischen den Fußzehen litt. Die subjektiven Beschwerden an den Füßen waren gering, dagegen bestand starkes Jucken in der rechten Axilla. Bläschen waren in der Achselhöhle nicht zu sehen, dagegen stärkere, schlaffe Pustelbildung mit krümeligem Eiter. Bei einigen stecknadelkopfgroßen an der Innenfläche des Oberarmes befindlichen Efflorescenzen handelte es sich wohl um aufgegangene Bläschen, während die beschriebenen schlaffen Pusteln als höher entwickelte, ältere Bläschen gedeutet werden können. Die Randpartien zeigten einen freien, leicht abhebbaren, gequollenen weißlichen Schuppensaum. Im Bereiche der behaarten Axilla finden sich mehr oder weniger tiefgehende Follicliaherde. Die erkrankte Partie im ganzen ist hochrot, leicht nässend. Pilze konnten im Kalilaugepräparat in Schuppen, Pusteldecken und Pustelinhalt, aber auch in den Haarbälgen der infizierten Follikel nachgewiesen werden. Befund: Schlanke, meist unseptierte, lange Pilzfäden; in Häufchen zusammenliegende hefezellenartige, ovale bis rundliche Gebilde, die vereinzelte Sproßformen erkennen lassen. Viele polynucleäre Leukocyten und Detritusmassen.

Die mikroskopische Untersuchung der Haare ergab einen negativen Befund, was wichtig ist, da *Plaut* unlängst einen Blastomyceten gefunden hat, der die Haare befiel und eine kerionähnliche Erkrankung hervorrief. Kulturen ergaben die für Soor charakteristischen Eigenschaften; es handelte sich um eine Bierwürzgelatine verflüssigende Form, deren Pathogenität eine recht hochgradige war, wie ein weiter unten beschriebener Impfversuch am Menschen beweist.

Aus 16 Krankheitsbildern wurden also Kulturen gezüchtet! Wir erhielten Stämme, die im Laufe monate- und jahrelanger Fortzüchtungen keine makroskop. wahrnehmbaren Ausläufer in den Kulturen bildeten und solche mit entweder sofort oder im Laufe der Fortzüchtungen auftretenden Mycelbildungen. Trennen wir die Kulturen nur unter diesem einen Gesichtspunkt, so ergibt sich eine zwanglose Einteilung in:

a) *Stämme* ohne Mycelbildung 5 Fälle:

1. weiße Varietät 3 Fälle (typ. Erosio interdigitalis blastomycetica),

2. gelbe Varietät 2 Fälle (unter den Grundphalangen der Fußzehen und zwischen diesen, kompliziert mit Hyperhydrosis);

b) *Stämme* mit Mycelbildung 11 Fälle:

1. Bierwürzgelatine verflüssigende Form 8 Fälle (3 mal Inguinal-, 1 mal Anal-, 1 mal Axillargegend, 3 mal Erosio i. blast.),

2. Bierwürzgelatine nicht verflüssigende Form (3 mal zwischen und unter den Zehen mit Hyperhydrosis).

Der besseren Übersicht wegen sollen die Gleichartigkeit zeigenden Fälle zusammen abgehandelt werden. Wir bezeichnen die weißen, kein

Mycel bildenden Stämme mit I, II, III, die gelben mit IV und V, den gelatineverflüssigenden mycelbildenden Stamm mit VI—XIII und die nicht verflüssigende Form mit XIV—XVI.

Die gezüchteten Stämme wurden nun einer genaueren Untersuchung unterworfen, um womöglich weitere Unterscheidungsmerkmale zwischen den mycellosen und den mycelbildenden Stämmen zu erhalten. Im Nativpräparat war eine Trennung nicht möglich, mit Ausnahme der Fälle, bei denen ein Mycelgeflecht von meist unseptierten Hyphen die Abtrennung von den mycellosen Formen ohne weiteres gestattete. Das letztere war bei den mycelbildenden Stämmen meist der Fall, während bei den mycellosen Stämmen wie Fäden gefunden wurden — auch in den Bläschendecken nicht.

A. *Wachstum auf Agar, Traubenzucker- und Maltoseagar. Mikroskop. Untersuchung im hängenden Tropfen, Sporenfärbung.*

Das Wachstum sowohl der mycellosen als auch der mycelbildenden Stämme ist auf zuckerhaltigem Nährboden üppiger als auf kohlenhydratfreiem. Die Stämme I—III zeigen makroskopisch in der Einzelkultur runde reinweiße, wachsartig glänzende, nicht sehr hohe, mehr flache bis hanfkorngroße Erhabenheiten mit schwach granulierter Oberfläche. Keinerlei makroskopisch sichtbare Fadenbildung. Im Impfstrich ist das Wachstum mehr rahmartig, der Glanz ist nicht so ausgesprochen, das Wachstum nicht sehr üppig. Kulturen sind von schwach hefeartigem Geruch. Hängender Tropfen: größere und kleinere, rundliche Zellen, kernhaltig; Präparate aus der Peripherie der Kulturen zeigen vereinzelte sprossende Zellen, die teilweise in Sproßverbänden liegen, keine Fäden. Stamm IV und V zeigt makroskopischen Befund wie I, II und III, jedoch ist die Farbe ockergelb, das Wachstum auch in der Einzelkultur dick und rahmartig, von ebenfalls granulierter, aber matter Oberfläche, keinerlei makroskopisch sichtbare Fadenbildung. Leicht hefeartiger Geruch. Hängender Tropfen: große (12—15 μ), gleichmäßig schöne, runde Formen, nur vereinzelte mehr ovale Zellen, die hie und da im Sproßverband liegen.

Die mycelbildenden Kulturen VI—XVI wachsen üppiger wie die mycellosen Stämme. Die Einzelkultur ist halbkugelig, glänzend weiß bis gelblich, rund. Am 3. oder 4. Tag beginnt sie an den Rändern radiäre, fädige Ausläufer zu bilden, die bei der nicht verflüssigenden Form einen zarten, kurzen feinen Saum darstellen, während sie bei der verflüssigenden Form einen größeren Mycelstern bilden, dessen Ausläufer teilweise in die Tiefe gehen. Die Fadenbildung, die keineswegs bei der erstmaligen Kulturanlage konstant vorhanden ist, tritt regelmäßig auf, wenn die Kulturen ca. 3—4 Monate lang fortgezüchtet werden. Hängender Tropfen: 5—6 μ lange, 5 μ breite, teils rundliche, teils ovale Zellen mit doppelt konturierter Membran und deutlichen Kernen, dazwischen

dünne, teils septierte, meist aber nichtseptierte Fäden mit zahlreichen Vacuolen und Granula. In Präparaten älterer Kulturen zahlreiche, meist endständige Chlamydosporen, keine Endosporen.

Versuche bei Stamm I—V durch alkalische Reaktion des Nährbodens, durch Austrocknung, durch Fortimpfen auf kohlenhydratfreiem Agar und Kulturen unter hoher Agarschicht makroskopische oder mikroskopische Fadenbildung zu erzielen, hatten keinen Erfolg.

Sporenfärbung:

Mit Ausnahme der oben beschriebenen Chlamydosporen bei den mycelbildenden Stämmen könnten auch mit der *Möller*schen Sporenfärbung keine einwandfrei als Sporen anzusprechenden Gebilde gefunden werden. Wohl zeigten sich bei allen Stämmen in schlecht gefärbten Zellen 1—3 größere oder kleinere säurefeste, rot gefärbte Elemente; diese aber als Sporen anzusprechen, schien uns wegen ihrer Kleinheit und ihrer Größenunterschiede bei ein- und demselben Stamm nicht angebracht. Wir setzen uns damit in bewußten Gegensatz zu *Buschke*, der in allen von ihm untersuchten Fällen von pathogenen Hefen 2 bis 5 Sporen nachweisen konnte (*Kolle-Wassermann* Bd. 5).

B. *Wachstum auf Bierwürzgelatine* (*Schrägröhrchen*). Das Wachstum auf Bierwürzgelatine zeigt nach 4 Wochen keine wesentlichen Verschiedenheiten gegenüber den Wuchsformen auf Agar. Die Stämme I—III zeigen nach dieser Zeit keinerlei Verflüssigung der Gelatine, dagegen sind die Stämme IV und V leicht in den Nährboden eingesunken, als erstes Zeichen langsamer Peptonisierung der Gelatine. Die Kulturen VI—XIII verflüssigten die Gelatine nach 3—4 Wochen völlig; der Beginn der Verflüssigung zeigt sich durch Einsinken der Pilzrasen und Erweichung in deren Umgebung an. Die Kulturen XIV—XVI zeigen nach 4wöchiger Beobachtung keine Verflüssigung.

Nach 8 Wochen bilden die Stämme I—III grauweiße, dicke Oberflächenkolonien, die nach der Peripherie ein Wachstum in dünnen, schleierartigen, grauweißen, trockenen Belägen erkennen lassen. IV und V haben die Gelatine verflüssigt und getrübt mit dicker, rahmiger Bodensatzbildung, keine fädigen Bildungen an der Glaswand, wohl aber Sprossungen von mycelartiger Anordnung.

Die Kulturen VI—XIII haben die Gelatine vollständig verflüssigt und dunkler gefärbt; in der klaren Flüssigkeit ist auf dem Boden ein rahmiger, dicker Satz. Auf der an der Glaswand getrockneten Gelatine baumartig, verzweigte Ausläufer. XIV—XVI zeigen auch nach 8 Wochen keine Verflüssigung; die Gelatineoberfläche ist überwachsen von einer dünnen, schmierig-weißlichen Decke. Die Ursprungskolonien zeigen deutliches in die Tiefe gehendes Fadengeflecht; ein fädiger Saum am Kolonienrand ist nicht zu erkennen.

Gelatinestiche: Nagelförmiges Wachstum; nach 14 Tagen bei IV und V Verflüssigung, Trübung und rahmige Bodensatzbildung; bei I—III keine Verflüssigung, geringes Stichwachstum; bei VI—XIII Verflüssigung nach 3 Wochen, vorher typisches für Soor charakteristisches baumartiges Wachstum im Impfstiche; dasselbe Wachstum bei XIV bis XVI, jedoch keine Verflüssigung.

Sowohl bei mycellosen als auch bei mycelbildenden Stämmen können wir also Bierwürzgelatine verflüssigende und nicht verflüssigende Formen unterscheiden.

C. *Wachstum in Bierwürze.*

Im Verlaufe von 4 Wochen keine wahrnehmbare Gärung in der schwach sauer reagierenden Würze. Wachstum von:

Stamm I—III mit diffuser Trübung, geringe Bodensatzbildung, keine Kahmhaut.

Stamm IV und V mäßige Trübung, anscheinend sehr dünne, leicht zerreißliche Kahmhautbildung, die zu Boden gesunken ist.

Stamm VI—XIII starke, milchig-flockige Trübung, Kahmhautbildung bei 4 Stämmen.

Stamm XIV—XVI starke, milchig-flockige Trübung wie VI—XIII, ebenfalls bei 2 Stämmen dünne Kahmhautbildung.

Wachstum nach 8 Wochen.

Keinerlei Vergärung.

Stamm I—III. Bierwürze deutlich heller geworden, leicht getrübt, stärkere Bodensatzbildung, keine Kahmhaut. Apfelmostgeruch! Reaktion der Kulturflüssigkeit: sauer.

Stamm IV und V. Wie nach 4 Wochen, jedoch stärkere Bodensatzbildung, die aus niedergesunkenen Kahmhäuten mitgebildet wird, Reaktion: schwach sauer.

Stamm VI—XIII. Wie nach 4 Wochen; eine Kahmhautbildung wird bei 5 Stämmen beobachtet; sie ist dünn und zerreißlich. Reaktion: alkalisch.

Stamm XIV—XVI. Wie nach 4 Wochen; bei einem Stamm dünne Kahmhautbildung. Hefegeruch! Reaktion: alkalisch! Die saure Bierwürze wird also durch die Stämme VI—XVI schwach alkalisiert. Auffallend ist, daß Lackmusmolke durch die Stämme I—VI zuerst leicht gerötet, dann gebläut wird, während die Stämme VI—XVI die Molke stark röten.

D. *Wachstum und Vergärung im Stich bei Kohlenhydratzusatz.*

Es wurden Stichkulturen angelegt in Agar, dem je 1% Dextrose, Lävulose, Galaktose, Saccharose, Maltose, Lactose und Dextrin zugegeben war. Eine wahrnehmbare Vergärung trat nur beim Traubenzuckeragar bei den Stämmen VI, VII, VIII und bei der Galaktose bei Stamm XII ein. Die übrigen Stämme ließen keine Gasbildung erkennen.

Was das Wachstum anbetrifft, so entwickelten sich die Stichkulturen auf allen kohlenhydrathaltigen Nährböden. Während jedoch die Stämme I—V auf Maltose- und Saccharoseagar am besten gediehen, schienen die Mycelbildner VI—XVI Dextrose- und Lävulosenährboden vorzuziehen. Jedoch waren konstante Unterschiede nicht vorhanden. Das Stichwachstum war in vielen Fällen recht spärlich, bei VI—XVI jedoch teilweise sehr gut mit seitlichen Verästelungen im Impfstich.

E. *Vergärung in flüssigen Nährmedien.*

Die Art der Untersuchung auf Zuckervergärung im Stich, die in der Bakteriologie üblich ist, schien uns nicht ganz einwandfrei, da bei geringer Intensität der Gasentwicklung sehr wohl ein Entweichen ohne Nährbodenzerreißung möglich ist. Wir untersuchten deshalb in Gärkölbchen in 1% und 5% der oben angegebenen Kohlenhydratlösungen.

Lindner legt Gewicht auf die Prüfung der Gärfähigkeit bei verschiedenen Temperaturgraden (17°, 25°, 38°). Es sollen die Hefen Saccharose leicht vergären, Galaktose schwieriger nach 6—7 Tagen, Dextrin überhaupt nicht; dagegen soll der Soor keinen Rohrzucker vergären, während es in Galaktose- und Dextrinlösungen nach 3—4 Tagen (bei 25° und 38°) zur Vergärung kommen soll. Wir prüften die mycellosen und die mycelbildenden Stämme bei Zimmertemperatur und im Brutschrank bei 37°.

Die 1 proz. Lösungen sind für die Vergärung geeigneter als die 5 proz. Die Stämme I und III und V zeigten bei 37° in Saccharoselösungen nach 8 Tagen geringe Gasentwicklung, bei Stamm II und IV fehlt sie ganz; dagegen ist Gasbildung bei Zimmertemperatur bei den Stämmen I—V vorhanden. Galaktose wurde von Stamm II und III nach 3 Tagen vergoren, von I, IV, V überhaupt nicht. Dextrin wurde von keinem der Stämme I—V vergoren.

Die mycelbildenden Stämme VI—XVI vergären Saccharose bei keiner Temperatur, dagegen Galaktose und Dextrin nach 2—8 Tagen sowohl bei Zimmertemperatur als auch bei 37°. Die öfters wiederholten Gärversuche hatten im allgemeinen die gleichen Ergebnisse, jedoch kam es vereinzelt vor, daß bei dem einen Versuch eine Gärung bis zur Gasentwicklung in einer bestimmten Zuckerart ausblieb, während sie vorher vorhanden war. Wir können *Lindners* Angaben für die Trennung unserer Stämme insofern verwenden, als wir sagen können:

a) die mycellosen Stämme I—V vergären den Rohrzucker bei Zimmertemperatur bis zur Gasbildung, jedoch nicht das Dextrin. Sie zeigen daher ein den Hefen gleichartiges Verhalten;

b) die mycelbildenden Stämme VI—XVI vergären Saccharose nie, dagegen Dextrin nach einigen Tagen sowohl bei Zimmertemperatur als auch bei 37° bis zur Gasbildung. Sie verhalten sich wie zur Soorgruppe gehörige Pilze;

c) die Galaktosevergärung kann nicht als unterscheidendes Merkmal in Frage kommen, da sie sowohl bei den mycellosen als auch den mycelbildenden Stämmen beobachtet werden konnte.

Was die übrigen 4 untersuchten Zuckerarten anbetrifft, so erhielten wir mit Stamm I—V bei der Maltose und Lactose keine Vergärung, bei der Dextrose nur mit Stamm I und IV bei Zimmertemperatur. Die Lävulose wurde dagegen gut vergoren bei 37° und bei Zimmertemperatur. Die Stämme VI—XIV vergärten Dextrose und Maltose bei beiden Temperaturgraden bis zur Gasbildung, während die Vergärung von Lävulose und Lactose nur bei den Stämmen VII, IX und XI vorhanden war (nach 24 Stunden bei 37°).

Wenn wir nach diesem Ergebnis der Gärversuche auch keine strenge Trennung in „Hefen" und „Soor" als Mykosenerreger durchführen können, so sprechen doch die Resultate dafür, daß unsere mycellosen Stämme I—V auch in ihrer Gärfähigkeit eine größere Verwandtschaft mit den Blastomyceten aufweisen, während die mycelbildenden Stämme mit der Gruppe der sooränhlichen Pilze im wesentlichen übereinstimmen. Wir können die gezüchteten Erreger zwangslos in 2 Gruppen teilen:

1. mycellose, die Saccharose bei Zimmertemperatur bis zur Gasbildung vergären, Dextrin jedoch nie;

2. mycelbildende, die Dextrin bei Zimmertemperatur und 37° bis zur Gasbildung vergären, aber keine Saccharose.

F. *Impfversuche.*

Die in der Literatur vorliegenden Untersuchungen über positive Impfversuche stammen von *Kaufmann-Wolf*, *Berendsen*, *Stickel*, die über negative von *Alexander*. Um uns von dem Verhalten unserer Stämme zu überzeugen, wurde eine Reihe von Stämmen an Gonorrhöekranken geprüft. Mit dem Rasiermesser wurden den Patienten die Haare am Unterarm trocken rasiert, dabei vom Stratum corneum möglichst viel abgeschabt, ohne es jedoch zur Blutung kommen zu lassen. Nach vorherigem Abreiben mit Äther wurden nun Kulturteilchen mit der sterilen Platinöse tüchtig in die Haut eingerieben. Die Impfstelle wurde mit Uhrglasverband ziemlich dicht abgeschlossen. Es entstand so durch Verdunstung an der Körperoberfläche eine feuchte Kammer. Die mycellosen Stämme (geprüft 2 weiße, 1 gelber) ergaben erst nach der dritten bzw. 4. Impfung ein positives Resultat, aus dem der Nachweis im Nativpräparat und die Retrokultur glückte. Im Präparat fanden sich nur zellige Elemente, jedoch keine Fäden. Die Retrokultur glich in allen Einzelheiten der Ausgangskultur. Was das erhaltene Krankheitsbild anbetraf, so waren das kleine rote Stippchen auf gerötetem Grund, die nur vereinzelt eine Weiterbildung zum Bläschen erkennen ließen. Eine Heilung trat nach 3—4 Tagen nach Entfernung des Verbandes spontan ein. Ein gleiches Krankheitsbild konnten wir mit der

nicht verflüssigenden Form unserer Mycelbildner erhalten. Auch hier glückte der Nachweis im Nativpräparat (viel Fäden, wenig Zellen, viel Leukocyten) und die Retrokultur. Die Herde heilen nach einmaliger Pinselung mit Tct. jodi — Tct. gallar āā ab. Mit 2 Stämmen der verflüssigenden Varietät (Stamm VI und VIII) konnten wir sehr stark entzündliche Krankheitsbilder, die einer pustulösen Dermatitis gleichen, hervorrufen. Dagegen erhielten wir mit 3 weiteren Stämmen dieser Varietät (VII, IX, X) negative Resultate. Die stark entzündlichen Krankheitsbilder erhielten wir bei 2 Patienten, die nachträglich angaben, sowohl auf Insektenstiche als auch auf im Felde erhaltene Impfungen sehr stark reagiert zu haben. Jedoch erhielten wir auch bei diesen Patienten mit den vorher erfolglos verimpften Stämmen keine positiven Ergebnisse, so daß die Disposition allein nicht genügt zum Zustandekommen des Krankheitsbildes.

Es sei ein Fall kurz geschildert, der beweist, daß der untersuchte Pilz auch als Eitererreger zu gelten hat!

Patient St., 32 Jahre, Gonorrhöe. 8. I. 1923.

1. Tag. Mittags 4 Uhr Inokulation einer Öse von Stamm VI nach vorherigem Rasieren auf dem linken Unterarm. Uhrglasverband.

2. Tag. Unter Jucken nach 16 Stunden Emporschießen kleiner, stecknadelkopfgroßer, mit seröser Flüssigkeit gefüllter Bläschen auf stark gerötetem Grund. Nach 26 Stunden sind die Bläschen eitrig geworden, einige sind geplatzt, der Unterarm zeigt an der Impfstelle teigige Schwellung.

3. Tag. Die aus den Pusteln entleerte Flüssigkeit hat sich am unteren Rande des Uhrgläschens gesammelt, hat hier sehr starke Entzündung und Maceration der Epidermis hervorgerufen; teilweise hat sich die Epidermis in Form einer schlaffen Blase mit eitrig-bröckeligem Inhalt abgehoben. Entfernung des Uhrglasverbandes, Herstellung von Kulturen aus steril entnommenem Bläscheninhalt, Herstellung von Nativpräparaten aus Pustelinhalt und Bläschendecken! Nach Abtupfen mit steriler Gaze haben sich gegen Abend in der Umgebung des Herdes neue, noch seröse Bläschen gedildet. Beim Versuche, den Herd zu säubern, läßt sich die Epidermis leicht in größeren Stücken abziehen. Die Haut darunter ist hochrot, nässend mit vereinzelten kleinen Stippchen.

Unter Pinselung mit Tct. jod. — Tct. gallar. āā und austrocknender Puderbehandlung tritt nach 4 Tagen Heilung ein. An Stelle der Blase bleibt ein hochroter, mit dünner glänzender Epidermis bedeckter Fleck zurück.

Präparat in Kalilauge: In der Blasendecke, ebenso im Blaseninhalt massenhaft Fäden und zellige Elemente, viele Leukocyten.

Kultur auf Maltoseagar gleicht in allen Einzelheiten der Ausgangskultur, wird als *Reinkultur* erhalten.

Mit diesen positiven Inokulationsversuchen und der gelungenen Retrokultur sind die gezüchteten Pilze als Erreger gesichert; dann ergibt sich aber auch betr. der Pathogenität der Schluß, daß Stämme der verflüssigenden Varietät der Mycelbildner die stärksten Krankheitserscheinungen hervorrufen können. Es stimmt mit den Krankheitsbildern überein, aus denen sie gezüchtet wurden — die mycellosen Pilze aus Mykosen der Hände und Füße, die Mycelbildner aus stärker ent-

zündlichen unter dem Bilde einer Dermatitis pustulosa verlaufenden Erkrankungen der Genital-, Anal- bzw. Axillargegend. Die Pathogenität der einzelnen Stämme ist unter sich wieder verschieden, aber auch abhängig von der Disposition des geimpften Individuums.

Zusammenfassung.

Die vorliegenden Untersuchungen erlauben keine strenge botanische Systematisierung der untersuchten Erreger, insbesondere da keinerlei Sporenbildung mit Ausnahme der Chlamydosporen festgestellt werden konnte. Wir müssen die Pilze zu den Eumyceten rechnen, ohne eine strenge Trennung etwa in Blastomyceten und Oidiomyceten durchführen zu können. Wir können jedoch für den Kliniksgebrauch unterscheiden:

1. Eumycetenstämme mit naher Verwandtschaft mit den echten Hefen, die nur in Hefeform wachsen ohne Fadenbildung in der Kultur; jedoch fehlt ihnen die Möglichkeit der Sporenbildung. Sie haben außer der Eigentümlichkeit, auch nach jahrelangem Überimpfen keine Ausläufer zu bilden, die Fähigkeit, Saccharose bei Zimmertemperatur bis zur Gasbildung zu vergären, Dextrin dagegen nicht. Man kann eine weiße und eine gelbe Form unterscheiden. Lackmusmolke wird leicht getrübt, nach 24 Stunden wenig gerötet und dann gebläut; die als Nährmedium dienende Bierwürze wird getrübt, bleibt schwach sauer. Die Impfversuche gehen beim Menschen verhältnismäßig schwer an, das künstliche Krankheitsbild ist ein leichtes, spontan abheilendes.

2. Eumycetenstämme, die außer in Hefeform auch mit Mycelbildung wachsen können, sei es sofort nach erster Züchtung oder nach Monaten. Saccharose kann nicht vergoren werden, dagegen das Dextrin bis zur Gasbildung. Eine Unterscheidung in eine gelatineverflüssigende und in eine nichtverflüssigende Form scheint auch deshalb angebracht, weil die erstgenannte Varietät anscheinend stärkere Pathogenität besitzt als die zweite Form. Lackmusmolke wird nach 24 Stunden stark rot, bleibt klar. Die schwach saure als Nährmedium dienende Bierwürze wird leicht alkalisiert. Die Hautimpfung beim Menschen erzeugt mit den die Gelatine verflüssigenden Formen verhältnismäßig schwere Krankheitsbilder, während durch die nicht verflüssigende Form nur leichte Krankheitsbilder hervorgerufen werden konnten. Eine Sporenbildung — außer den Chlamydosporen — wurde nicht beobachtet.

Benennen wir die unter 1. beschriebene Form mit „Hefe“, die unter 2. genannte mit „Soor“, so müssen wir uns auf den Standpunkt stellen, daß nicht nur eine Hefe oder ein Soor, Krankheitserreger sein kann, sondern daß das gleiche Krankheitsbild durch verschiedene Hefe- und Soorformen hervorgerufen werden kann.

Was die Namengebung der Krankheitsbilder anbetrifft, so wäre wohl an dem Begriff „Hautsoormykose" festzuhalten, dem vielleicht noch die Bezeichnung „oberflächliche" ebenso wie die Lokalisation beizufügen wäre. Der Begriff „Blastomykose" bliebe wohl besser für die Fälle reserviert, wie sie von *Curti*, *Busse-Buschke* und *Gilchrist* beschrieben wurden. Sollte er für die durch die Hefeform hervorgerufenen Krankheitsbilder gewünscht werden, so wäre der Ausdruck „oberflächliche Hautblastomykose" am geeignetsten. Der Name Oidiomykose oder Endomykose ist allzusehr auf französisches Sprachgebiet begrenzt, als daß wir den bald ein Jahrhundert alten deutschen Namen „Soormykose" zu dessen Gunsten fallen lassen sollten.

(Aus dem Dermatol. Institut Prof. *A. Blaschko* und der Dermatol. Abteilung des Rudolf Virchow-Krankenhauses [Dirig. Arzt: Prof. *A. Buschke*].)

Verkalkte Scrotalxanthome.

Von

Dr. Hermann Blaschko

und

Dr. Martin Gumpert,

Volontärassistent der Dermatolog. Abteilung des Rudolf Virchow-Krankenhauses (Prof. *Buschke*).

Mit 4 Textabbildungen.

(Eingegangen am 22. September 1923.)

Als Scrotalatherome sind vielfach beschrieben und in der Praxis allseitig bekanntgeworden multipel auftretende, gutartige, geschlossene, in und dicht unterhalb der Scrotalhaut sitzende, bei Kompression grauweiß oder gelblichweiß durchschimmernde Tumoren, deren Konsistenz wesentlich fester ist als die der umgebenden Haut. Jedem Dermatologen sind diese Geschwülste bekannt, und das ist wohl auch der Grund dafür, daß Publikationen über sie in dem letzten Jahrzehnt kaum noch anzutreffen sind.

Auch *A. Blaschko* hat jahrelang nur ganz gewöhnliche Atherome in diesen Geschwülsten gesehen, bis ihm eines Tages einige kleinere, zwischen den anderen liegende Geschwülste auffielen, die von steinharter Resistenz waren; er hat dann im Laufe der Jahre bei mehreren Patienten zahlreiche Excisionen dieser Geschwülste gemacht und ist dabei zu einem ganz überraschenden Ergebnis gelangt.

Die großen harten Tumoren, deren Zentrum aus einer für das Mikrotom außerordentlich widerstandsfähigen Masse bestand, ließen zwar bei oberflächlicher Betrachtung eine gewisse Ähnlichkeit des Aufbaues mit Atheromen zu: in der Peripherie eine derbe, bindegewebige Kapsel. dann nach dem Zentrum zu eine schmalere oder breitere Zellschicht und das Zentrum mit einer fast homogenen Masse ausgefüllt. Aber bei genauer Betrachtung sieht man sofort, daß es sich hier nicht um Atherome handeln kann. Das Zentrum besteht nicht, wie bei den gewöhnlichen Atheromen, aus zwiebelschaligen oder unregelmäßig angeordneten Epithellamellen, auch kann man den Inhalt des Tumors nicht wie eine weiche Atherommasse zwischen Messer und Objektträger

zerdrücken, vielmehr erwies sich das Zentrum, schon durch seine dunkle Färbung bei der Hämatoxylinfärbung, als eine verkalkte Masse. Zusätze von Säuren bestätigten diese Diagnose; auch die periphere Zellschicht entsprach nicht der Basalschicht der Atherome. Es handelte sich nicht um Epithelzellen, die die übliche Transformation von der Zylinderzellenschicht durch die Stachelzellen- und Keratohyalinschicht in die zentral gelegene Hornschicht durchmachen, sondern um ganz eigenartige anders geformte Zellen. Es konnte ferner an den nicht verkalkten Tumoren festgestellt werden, daß sie in der Mehrzahl aus epitheloiden Zellen verschiedenen Größenranges bestanden, deren Protoplasma zum Teil netzförmig aufgeblasen war, und deren Inhalt eine

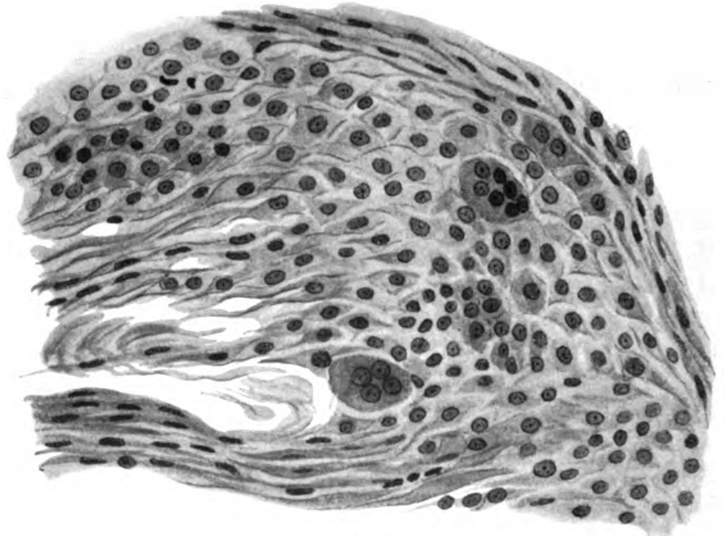


Abb. 1.

starke Fettkörnelung aufwies. Bei der Untersuchung im Polarisationsmikroskop erwiesen sich diese fettähnlichen Substanzen als doppeltbrechend, also zu den Lipoiden gehörig, die Tumoren selbst als Xanthome.

So weit war *A. Blaschko* schon kurz vor dem Kriege mit seinem Mitarbeiter Dr. *Willi Fischer* gekommen. Der Krieg unterbrach diese Arbeiten.

Es galt nun festzustellen, ob es sich hier um eine einheitliche Geschwulstart handele, und in welcher Weise aus den ursprünglich xanthomähnlichen und xanthomatösen Geschwülsten sich diese verkalkten Tumoren entwickelt haben.

Abb. 1 stammt von einem kleineren Tumor, der direkt unter der Epidermis liegt. Er weist reichlich fibromatöses Gewebe auf, aber diese Zellart tritt vor einer anderen zurück: Die Hauptmasse des Tumors wird von großen epithelartig neben-

einander liegenden Zellen eingenommen mit relativ großen blasigen Kernen, die längst nicht so kompakt und intensiv gefärbt erscheinen wie die Kerne der Bindegewebszellen. Größere Haufen dieser epitheloiden Zellen sind von Streifen fibromatösen Gewebes umgeben und durchzogen. Dieser Tumor ist durch das Auftreten noch anderer Elemente charakterisiert. Erstens finden sich, namentlich an Stellen, wo die epitheloiden Zellen besonders dicht gedrängt aneinander liegen, große Zellen mit 3, 4, 5 und mehr Kernen, Zellen, die so aussehen, als seien sie durch Zusammensintern mehrerer einzelner Zellen entstanden. Außerdem finden sich auf diesen Schnitten kleinere, meist unscharf und unregelmäßig begrenzte Hohlräume, die von einem sehr engmaschigen, feinen Netzwerk durchzogen sind. Die Grenze dieser Hohlräume gegen die Zellen ist oft undeutlich und fließend, der Inhalt erinnert etwas an Fettgewebe.

Im Prinzip bietet sich uns das gleiche Bild beim Betrachten anderer Präparate. Hier sehen wir besonders deutlich ein sehr lockeres, netzförmig angeordnetes, aus

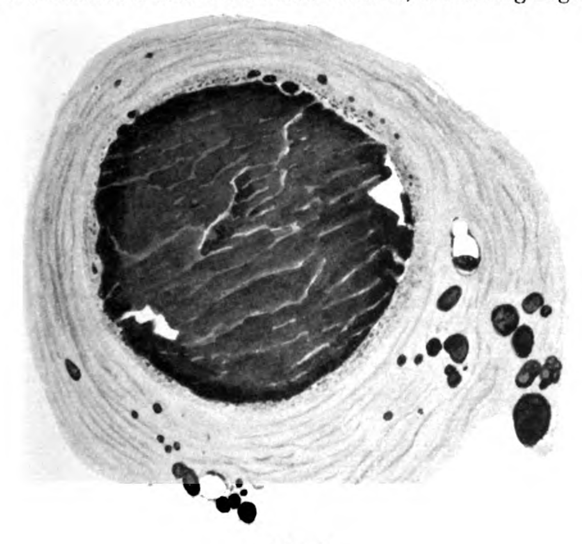


Abb. 2.

epitheloiden Zellen bestehendes Gewebe mit zahlreichen, mehrkernigen Zellen, das von zarten Streifen fibromatösen Gewebes durchzogen ist. In vielen epitheloiden Zellen sieht man zahlreiche kleinste Vakuolen. Der Tumor weist das typische histologische Bild eines epitheloiden Zellentumors auf mit den Spindelzellen, den netzförmig angeordneten epitheloiden Zellen und den mehrkernigen Zellen und allen Übergängen zwischen ihnen. Legt daher schon das ganze histologische Bild den Gedanken an Xanthom nahe, so wird dieser Verdacht bestätigt: wenn man die mit Formalin gehärteten Schnitte mit Sudan färbt, so treten in fast allen Fällen die rötlichgelben Körner und Körnchen zutage.

Haben diese Tumoren bei aller Verschiedenheit doch etwas Einheitliches, und ist es nicht schwer, einen Zusammenhang zwischen ihnen zu konstruieren, so unterscheiden sich die Bilder, denen wir uns nun zuwenden, doch wesentlich von den vorigen. Wir sehen auf Abb. 2 bei schwacher Vergrößerung im subcutanen Gewebe einen mit Hämatoxylin intensiv blaugefärbten Tumor, der ringsum von Bindegewebe umgeben ist. Seine Mitte wird eingenommen von einer mit Hämatoxylin

homogen tiefblaugefärbten Masse, die auf den Schnitten etwas bröcklig aussieht, was wohl zum Teil durch das Schneiden des Präparates bedingt ist.

Bei stärkerer Vergrößerung sieht man allerdings, daß die Färbung dieser blauen Masse doch nicht ganz homogen ist, sondern daß etwas heller und etwas dunkler gefärbte Partien miteinander abwechseln. Diese blaue Masse ist von einer Hülle aus Bindegewebe umgeben. Besonders interessant ist der Übergang der blauen Masse im Innern des Tumors gegen die Peripherie. Hier finden wir bei verschiedenen Tumoren ganz verschiedene Bilder. Wir sehen innerhalb der bindegewebigen Kapsel eine aus Zellen bestehende Masse, deren Kerne mit Hämatoxylin noch deutlich gefärbt sind, während die Zellkonturen gänzlich verwischt sind, so daß das Ganze wie eine homogene Schicht mit eingestreuten Kernen erscheint. Etwas weiter gegen die Mitte zu wird diese Struktur verwischt, und man sieht einzelne

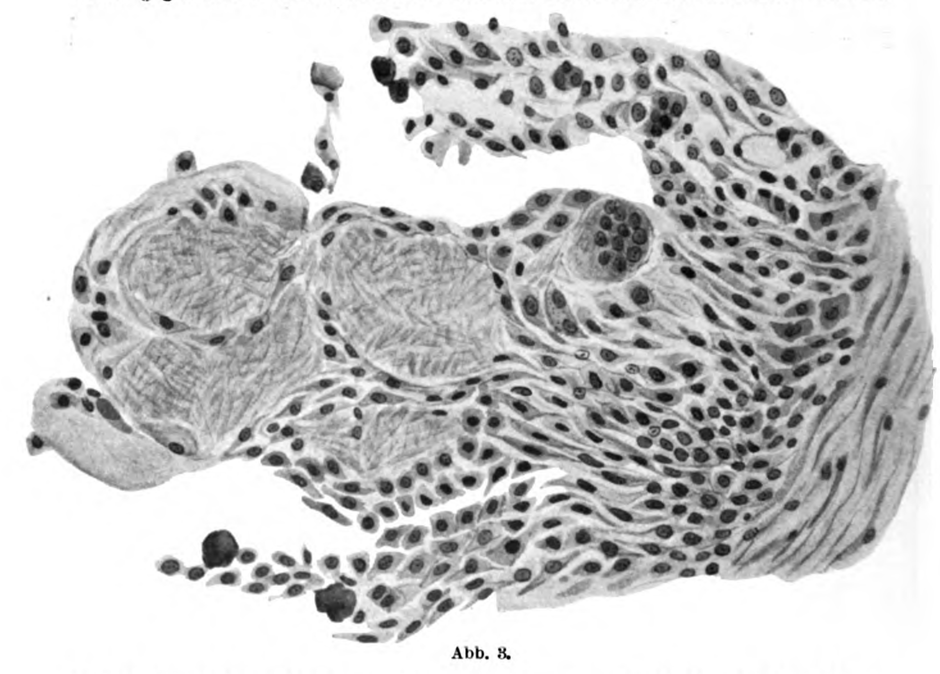


Abb. 3.

dunkelblaugefärbte Schollen, auf die dann die großen dunkelblaugefärbten Massen folgen.

Das ist aber nicht das einzige Bild. Bei einem anderen Tumor, der im Prinzip ganz ähnlich aufgebaut ist, haben wir im Zentrum große, schollige, mit Hämatoxylin blaugefärbte Massen, hin und wieder von nicht oder nur ganz wenig gefärbten Stellen unterbrochen, und am Rand eine bindegewebige Hülle; aber in diesem Fall ist die Übergangszone ganz anders. Auf die äußere bindegewebige Hülle folgt eine schmale Schicht, die von epitheloiden und vielkernigen Zellen angefüllt ist, in denen, namentlich gegen das Zentrum zu, größere und kleinere, mit Hämatoxylin tiefblaugefärbte Körner und Brocken eingelagert sind. Dann folgt die große blaue Masse, in der man aber, namentlich gegen den Rand zu, noch undeutlich Kerne zu erkennen glaubt.

Abb. 3 gibt ein Bild von der Stelle, an der das Gewebe des Tumors in die innere strukturlose Masse übergeht. Da diese Masse hart und spröde ist, so ist sie, wie an

vielen anderen Präparaten, auch hier herausgefallen. Wir sehen, wie das eigentliche Geschwulstgewebe in der Mitte in die homogene Masse übergeht. Am Rande sieht man zahlreiche Riesenzellen; auf demselben Schnitt befinden sich mehrkernige Zellen, bei denen nur die Kerne noch deutlich zu erkennen sind, während alles andere aus einer homogenen krystallinischen Masse zu bestehen scheint. Die abgebildete Stelle zeigt uns wieder außen das Bindegewebe, dann die Schicht der großen einkernigen und vielkernigen epitheloiden Zellen.

Über die Natur der homogenen, mit Hämatoxylin sich intensiv blaufärbenden Masse klärt uns der Zusatz eines Tropfens Salzsäure auf. Die ganze Masse löst sich unter Bildung von Gasblasen auf, ist also kohlensaurer Kalk.

Über das Wesen des Gewebes, in das diese Kalkmassen eingeschlossen sind, gibt uns ein Sudanpräparat Aufschluß (Abb. 4). Wir sehen am Rand gegen die

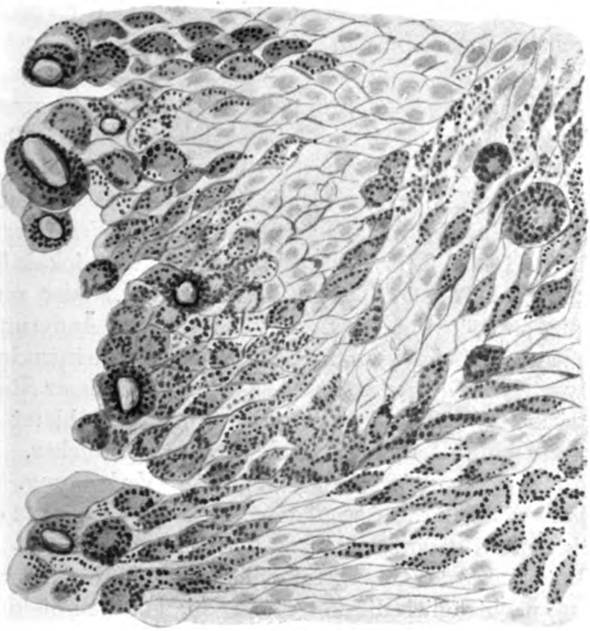


Abb. 4.

herausgefallenen Kalkmassen im Innern die mit braungelbgefärbten Körnern beladenen epitheloiden Zellen. Besonders interessant sind einige Zellen am Rande, die in der Mitte einen Kalkkrystall und drumherum mit Sudan gefärbte Körner oder Tröpfchen enthalten.

Auf dem Übersichtsbild sehen wir in einiger Entfernung von der großen Kalkmasse in der Mitte noch eine Reihe kleinerer, ebenfalls tiefblaugefärbter Kalkeinlagerungen. Auch diese sind nicht alle ganz gleichmäßig und homogen gefärbt, und gerade hier ist besonders schön zu sehen, wie einige dieser Massen, die nur am Rande blaugefärbt sind, im Innern aus einer strukturlosen, ungefärbten, krystallinischen Masse bestehen.

Bei näherer Betrachtung einer solchen Stelle sieht man dicht unter der Epidermis zahlreiche Einlagerungen von Kalk, der in Lymphräumen liegt, die nicht mit Endothel ausgekleidet sind. Man kann nämlich an den Stellen, wo der Kalk herausgefallen ist, keine Zellkerne an der Grenze gegen das Lumen wahrnehmen.

Diese eben beschriebenen Tumoren haben unter sich so viel Gemeinsames, daß nicht daran zu zweifeln ist, daß sie als verschiedene Stadien eines und desselben pathologischen Prozesses aufzufassen sind. Wir sehen teilweise die typischen Bilder eines xanthomatösen Tumors; an frischen Präparaten wurde damals sudanophile Substanz nachgewiesen, und unter dem Polarisationsmikroskop stellte sich der körnige Zellinhalt als doppelt brechend heraus; die Diagnose Xanthom ist also sicher. Die Anwesenheit sudanophiler und doppeltbrechender Substanz ist aber auch in den verkalkten Tumoren nachgewiesen. Wir konnten jetzt bei einer nochmaligen Durchmusterung der Präparate aber auch nachweisen, daß die Zellformen am Rande der Kalkmassen durchaus denen in den nichtkalkhaltigen Geschwülsten entsprechen.

Verkalkte Xanthome sind in der Literatur, soweit sie uns bekanntgeworden ist, als solche noch nicht beschrieben worden. Da die Verkalkung auch bei anderen Erkrankungen, bei denen sie beobachtet wird, nur in einem kleinen Bruchteil der Fälle auftritt, darf uns das bei einer an sich nicht häufigen pathologischen Veränderung nicht wundernehmen. Ob im Einzelfall dieser Prozeß durch lokale Störungen, wie mechanische Ursachen (Druck, Reibung usw.) oder mangelhafte Blutversorgung, begünstigt wird, ob vielleicht eine Änderung des Ca-Gehalts der Körperflüssigkeiten dazu beiträgt, oder ob irgendein anderes mehr oder weniger zufälliges Moment das Auftreten dieser Stoffwechselstörung bewirkt, ist nicht zu entscheiden. Jedenfalls bietet prinzipiell die Verkalkung eines Xanthoms nichts Unverständliches. Fett- und lipoidhaltiges Gewebe neigen überhaupt zur Verkalkung. Chemisch müssen wir uns diesen Prozeß wohl so vorstellen, daß die aus den Cholesterinfettsäureestern freigewordenen Fettsäuren sich erst mit dem Kalk des Blutes oder der Gewebsflüssigkeiten zu Kalkseifen verbinden, und daß dann nachträglich die Fettsäureradikale durch die der Kohlensäure und der Phosphorsäure ersetzt werden.

Kerl, der auch den engen Zusammenhang zwischen lipoider Substanz und Verkalkung erwähnt, schreibt den Riesenzellen eine Bedeutung für den Verkalkungsvorgang zu. Da diese Zellelemente auch in unseren Tumoren, in den verkalkten ebenso wie in den kalkfreien, vorhanden sind, so stellen sie vielleicht einen die Verkalkung begünstigenden Faktor dar.

In dem Übersichtsbild sahen wir, daß neben der großen Kalkmasse noch kleinere Bröckel im unveränderten Gewebe liegen. Diese Gebilde haben sicher einen anderen Ursprung als die große Kalkkugel, die die Hauptmasse des Tumors ausmacht. Es scheint, daß der Kalk, der in Gewebslücken in reaktionsloser Umgebung liegt, nicht am Orte gebildet, sondern dort erst sekundär abgelagert ist.

Bei der Frage nach den Umständen, die zur Verkalkung der Geschwulst beigetragen haben, dürfen wir vielleicht auch ihre Lokalisation nicht außer acht lassen. Es scheint, als sei die Haut des Scrotalsackes relativ häufig der Sitz von Verkalkungen. *Wilson* berichtet in seinem Buch „Erkrankungen der Haut" über einen Fall von verkalkten „Miliartuberkeln" des Scrotums, er deutet diesen Befund als verkalkte Atherome. Dann beschreibt *Lewinski* ein verkalktes Lymphangiom der Scrotalhaut, leider so, daß es nicht möglich ist, eindeutige Schlüsse aus seiner Darstellung, namentlich des histologischen Bildes, zu ziehen.

In den „Annales de Dermatologie" veröffentlichte *Penne* einen Fall von „Epithélioma calcifié du Scrotum", er erwähnt aber nichts Näheres über den histologischen Befund.

Auf dem 8. Kongreß der Deutschen Dermatologischen Gesellschaft berichtete *Löwenbach* über einen Fall von Verkalkung der Scrotalhaut, der dem unserigen sehr ähnlich zu sein scheint. *Virchow* erwähnt in seinem Werk über die Geschwülste die verkalkten Atherome der Scrotalhaut, von denen *Lusser* und *Malherbe* einige Fälle mitteilten.

Es ist möglich, daß einer dieser Fälle mit den unserigen identisch ist; doch sind alle diese Autoren nicht in der Lage gewesen, die verschiedenen Entwicklungsstadien dieser Tumoren nebeneinander zu sehen. Dieses Zusammentreffen hat uns das Verständnis der Entstehung der merkwürdigen Bilder erleichtert, nur dadurch ist es möglich gewesen, zu erkennen, daß die Zellformen, die wir an den verkalkten Tumoren beobachten, im Prinzip mit denjenigen übereinstimmen, die wir an den xanthomatösen Bildungen zu sehen gewohnt sind, und die wir in typischer Form bei den unverkalkten Tumoren gefunden haben.

Über Lupus miliaris disseminatus faciei, insbesondere über den positiven Nachweis von Tuberkelbacillen und die Beziehung dieser Erkrankung zu Lupus vulgaris.

Von

Dr. Chuho Tanimura, Osaka (Japan).

(Aus der Universitäts-Hautklinik zu Kiel [Direktor: Prof. Dr. *Klingmüller*].)

(Eingegangen am 26. September 1923.)

Der Lupus miliaris disseminatus faciei, welcher zuerst im Jahre 1878 von *Tilbury Fox* unter dem Namen „disseminated follicular lupus" beschrieben wurde, gehört zu den nicht sehr seltenen Krankheiten.

Auch in Japan wurde er schon ziemlich häufig beobachtet; seit der ersten Publikation von *Sh. Dohi* in Kanazawa (1915) sind 33 Fälle in der japanischen Literatur beschrieben worden (bis März 1922); hiervon wurden 3 Fälle von mir in der Dermatourologischen Klinik der medizinischen Akademie zu Osaka beobachtet und teils schon in der Dermatourologischen Gesellschaft in Osaka, teils (Fall 2) als Originalabhandlung (japanisch mit deutschem Autoreferat) in der japanischen Zeitschrift f. Dermatol. u. Urol., Bd. XXII, 1922 veröffentlicht. Daselbst findet sich auch eine tabellarische Übersicht über die bei den bisher in Japan beobachteten Fällen erhobenen Befunde. In einem meiner Fälle gelang mir damals der Nachweis von Tuberkelbacillen im Schnitt. Die Tierversuche ergaben ein negatives Resultat.

Die folgenden 2 Fälle wurden mir durch die Güte des Herrn Prof. *Klingmüller* in der Universitätshautklinik zu Kiel zur Bearbeitung überlassen.

Fall I. Joseph H., stud. med., 23 Jahre alt. Anamnese: Eltern gesund, 12 Geschwister, 4 starben teils an Diphtherie, teils durch Unglücksfall. Als Kind Scharlach, im 19. Lebensjahr Diphtherie, 1911 Gonorrhöe ohne Komplikation. Keine Lungenerkrankungen. Seit 4 Jahren fast kontinuierliche Schmerzen in beiden Nierengegenden. Oktober 1912 einige nicht juckende Effloreszenzen zuerst am unteren, dann am oberen linken Augenlid. Salben ohne Erfolg, im Gegenteil, stärkere Anschwellung der Effloreszenzen und an beiden Wangen einige neue Knötchen. Dann wurden die Stellen mit Röntgen 6 mal alle 8 Tage bestrahlt, worauf leichte Abflachung, jedoch keine völlige Abheilung. Seit März 1913 mit Pinselungen und mit sauerstoffhaltiger Seife behandelt, die sehr starke Reizung der Haut mit geringer Blutung hervorrief. Auf Alkoholabusus reagierte die Haut-

affektion angeblich mit starker Rötung. Vom Dezember 1912 mäßige Anschwellung der Halsdrüsen. Dauernd obstipiert.

Status praesens (6. IV. 1913): Mittelgroßer, kräftiger junger Mann in gutem Ernährungszustand und mit normalem Aussehen. Thorax kräftig, gut gewölbt. Lungen, Herz o. B. Schleimhäute intakt. Auf Stirn, Kinn, beiden Wangen, Nacken diffuse leichte Rötung. In der Halsgegend beiderseits unterhalb des Kieferwinkels multiple linsengroße, indolente Knötchen unter der Haut. Die Effloreszenzen symmetrisch, hauptsächlich im Gesicht, ferner vereinzelt auch am Helix des linken Ohres, unter anderen in ziemlich großer Anzahl an beiden unteren Augenlidern, unteren Teilen der Wange und Kinn, in kleiner Anzahl an beiden oberen Augenlidern, der oberen Partie der Wangen, Nasolabialfalte, Oberlippe und Nasenflügel: stecknadelkopfgroße, über das Hautniveau etwas erhabene, rötliche bis blaßrötliche, im Zentrum teilweise hellschimmernde, teilweise auch eingedellte sich derb anfühlende Knötchen, immer isoliert, nirgends konfluiert.

Verlauf und Therapie: Wassermann negativ. 6. V. 1913 Aufnahme. Auf $^1/_{100}$ mg Alttuberkulin intracutan keine lokale Reaktion; maximale Temperatur: 37,2° C. Auf subcutane Injektion von $^1/_{10}$ mg Alttuberkulin lokale Reaktion positiv; höchste Temperatur: 37,3° C. Die Knötchen im Gesicht zeigten eine mäßige Abflachung und eine abnehmende Rötung. Vom 23. V. bis 15. VII. mit Tuberkulin (12 malige Injektion von 0,01—0,1 mg) behandelt. Danach bis zum Dezember 1913 je 3 mal mit der Quarzlampe und Höhensonne bestrahlt. 6. III. 1914: die alten Effloreszenzen im Gesicht völlig verschwunden, nur stecknadelkopfgroße Närbchen hinterlassend, andererseits jedoch einige neue Knötchen. Die Lymphdrüsen unter den beiden Kiefern kleiner. An den vorderen und seitlichen Teilen des Halses eine große Anzahl von stecknadelkopf- bis kleinerbsengroßen, sich derb anfühlenden, indolenten, in der unveränderten Haut liegenden und diese kaum oder wenig hervorhebenden Knötchen.

Histologisch: Einige Knötchen aus der rechten Wange poliklinisch am 2. V. 1913 excidiert. Erstes Stück: In der oberen und mittleren Schicht des Koriums einige isoliert stehende typische Tuberkel, deren Zentrum zum Teil schon nekrotisch, zum Teil noch Protoplasma und Kerne gut färbbar. Sehr zahlreiche typische *Langhans*sche Riesenzellen, vorwiegend in den peripheren Epitheloidzellen, vereinzelt auch in der Rundzellenzone der Tuberkel. In den Verkäsungsstellen keine elastische und kollagene Fasern, spärlich in den Infiltrationszonen. Ziemlich viele Plasma- und wenige Mastzellen in den Infiltraten. Zwischen Epidermis und Tuberkel gewöhnlich eine schmale normale Kutisschicht. Epidermis ohne nennenswerte Veränderung. Um die Tuberkel herum, von der mittleren Partie der Kutis tief bis zur Subkutis sich verbreitend, zahlreiche kleine perivaskuläre Infiltrationsherde, in denen manchmal typische Riesenzellen vorhanden und die Gefäße meist obliteriert waren. In Schnitten keine Tuberkelbacillen. — Zweites Stück: Schon ziemlich vorgeschrittene Stadien. Die zahlreiche Riesenzellen enthaltenden Tuberkel meist nicht so scharf begrenzt wie im 1. Stück, sondern manchmal miteinander konfluierend; die Zellinfiltration reichte meist bis knapp unter die Epidermis und wölbte diese vor, so daß die Papillen verstrichen und die Epidermis über den Tuberkeln bis auf wenige Zelllagen verdünnt waren. Auch die zahlreichen kleinen perivaskulären charakteristischen Infiltrate zwischen den größeren Herden fast die ganze Schicht der Kutis und Subkutis durchsetzend. Ziemlich viele Plasmazellen in den Infiltrationen. — Drittes Stück: Ein etwa halberbsengroßes, unter der Haut liegendes Knötchen an der rechten Seite des Halses (am 14. III. 1914 excidiert). In der tieferen Schicht der Kutis ein scharf begrenzter Tuberkel, dessen Zentrum schon in Verkäsung begriffen ist. Weder elastische noch kollagene Fasern; spärliche Plasma- und wenige Mastzellen im Infiltrate. Der Tuberkel saß in der Höhe der Schweiß-

drüsenknäuel, welche von einer leichten Zellinfiltration umgeben waren. Tuberkelbacillennachweis in Serienschnitten nicht gelungen.

Fall II. Elise L., 49jähr. Zimmermannsfrau. Anamnese: Beide Eltern gesund, 2 Kinder an Gehirn-, 2 an Lungenentzündung, 4 jung gestorben, 3 gesund. Keine hereditäre Belastung. Hinsichtlich der Tuberkuloseanamnese nichts von Belang. Die Pat. bisher nie krank. Vor etwa 2 Jahren Rötung der linken Wange, danach an dieser Stelle einige nicht juckende, kleine Knötchen. Derselbe Vorgang etwa ein halbes Jahr später auch an der rechten Wange.

14. III. 1910: Mittelgroß, in gutem Ernährungszustand. Innere Organe o. B. Multiple Unterkieferdrüsen, beiderseits rosenkranzartig bis bohnengroß angeschwollen.

Auf beiden Wangen von der Mitte gegen die Peripherie abnehmende Teleangiektasien. Die Effloreszenzen, welche fast symmetrisch an den beiden Backen jederseits in der Anzahl von etwa 10 und an dem Helix des linken Ohres in geringerer Zahl sich lokalisierten, halblinsen- bis erbsengroß, teils weich, teils ziemlich derb, meist flacherhabene, zum Teil scharf, zum Teil nicht so scharf begrenzte Knötchen, resp. Flecken, von bräunlichroter bis bräunlicher, auf Druck sich nicht ändernder Farbe. An einigen Knötchen in der Mitte leichte Abschuppung, andere in den Zentren von bräunlichen Krusten bedeckt, eine dritte Art mit seichten Närbchen in der Mitte. In der linken Präaurikulargegend eine etwa walnußgroße Hautpartie stark infiltriert und zum Teil narbig vertieft. Dieser Herd sollte im Anschluß an einen durchgebrochenen Absceß aufgetreten sein. Die Herde blieben nach der subcutanen Injektion von 1 mg Alttuberkulin reaktionslos, zeigten aber eine ziemlich starke Reaktion auf 2 mg. *Therapie*: Durch Quarzlampenbestrahlungwurden die Krankheitsherde bedeutend gebessert.

Histologisch: Aus der rechten Wange excidierte Effloreszenzen. In der Mitte des Schnittes ziemlich scharf begrenzter, einige charakteristische Riesenzellen enthaltender Tuberkel, von knapp unter der Epidermis bis zur Schweißdrüsenzone sich erstreckend, zentral keine regressive Metamorphose. Papillen darüber verstrichen, die Malpighische Schicht bis auf wenige Zellagen verdünnt, Körnerschicht fehlt, darüber eine etwas verdickte parakeratotische Hornschicht. In der Umgebung dieses Tuberkels fand sich die ganze Kutis hindurch und in einem Teil des subkutanen Fettgewebes eine große Anzahl von hauptsächlich perivaskulär, periglandulär (um die Schweißdrüsen herum) und perifollikulär liegenden Zellinfiltrationen, welche neben Epithelioid- und Plasmazellen hauptsächlich aus Rundzellen bestanden. Zwischen diesen Infiltraten waren die Blut- und Lymphgefäße ziemlich stark erweitert und die Zwischengewebe mit zahlreichen eingewanderten Rundzellen besetzt. In den starken Infiltrationsherden elastische Fasern nicht vorhanden. Tuberkelbacillen in Schnitten färberisch nicht nachgewiesen. In anderen Präparaten war die ganze Kutis und zum Teil auch Subkutis mit zahlreichen Tuberkeln durchsetzt, welche größtenteils miteinander konfluiert waren, ohne irgendwo eine regressive Veränderung zu zeigen. Die Infiltrate bestanden aus zentralen Epithelioid- und peripheren Rundzellen neben Plasmazellen und wenigen polynucleären Leukocyten und Riesenzellen. In der oberen und mittleren Schicht der Kutis waren die Blutgefäße ziemlich stark erweitert, manchmal mit Blutzellen erfüllt. In der Umgebung der Infiltrate war auch die Erweiterung der Lymphgefäße bemerkbar. Noch bemerkenswerter war es, daß eine kleine Anzahl von zahlreiche ganz typische Riesenzellen enthaltenden Tuberkeln, in der oberen und mittleren Schicht des Koriums in den Seitenteilen der oben erwähnten starken Infiltration sich fand. In den Serienschnitten Tuberkelbacillennachweis färberisch nicht gelungen.

Der Tuberkelbacillennachweis bei dieser Hauterkrankung ist sehr selten sowohl in Ausstrichpräparaten als auch im Tierversuch gelungen. So konnten in Europa *Bettmann*, *Schlasberg*, *Arndt* (Fall II) und *Favera* je in einem Fall Bacillen in dem zerkleinerten Gewebe der Effloreszenzen nachweisen. Die Tierexperimente waren größtenteils negativ, aber in Europa berichteten *Jadassohn*, *Hoffmann*, *Favera*, *Besnier*, *Kyrle* und in Japan *Sasamoto* über positive Ergebnisse.

Der positive Befund von Bacillen in Schnitten gehört bisher zu den größten Seltenheiten; solche Fälle wurden in Deutschland nur zweimal (je einer von *Hoffmann* und *Arndt*, Fall I) und in Japan einmal (von *Minami*) veröffentlicht.

Was die Einreihung des L. m. d. f. anbetrifft, so ist die Frage noch nicht endgültig aufgeklärt.

Saalfeld will ihn als Bindeglied zwischen Lupus vulgaris und erythematodes gelten lassen, jedoch ohne allgemeine Anerkennung. *Herxheimer* und *Forster* sind vor allem dafür eingetreten, den L. m. d. f. den Tuberkuliden oder einer Übergangsform zwischen Lupus vulgaris disseminatus und acneiformen Tuberkuliden zuzuzählen. In Japan hat neuerdings *Sasakawa* diesen Vorschlag angenommen. *Yanagihara*, der in seinen 6 Fällen Tuberkelbacillen weder in Schnitten noch im Tierversuch nachweisen konnte, will diese Erkrankung in die Tuberkulide oder wenigstens in eine Übergangsform zwischen Tuberkulose und Tuberkulid einreihen. *Jadassohn* möchte diese Erkrankung eher auf die Grenze zwischen Tuberkulose und Tuberkulide stellen. *Minami*, der in einem Fall Tuberkelbacillen in einem Schnitt fand, läßt diese Krankheit somit, wie ihr Name sagt, zur wahren Hauttuberkulose gehören. *Zieler* faßt diese Hauterkrankung als hämatogene Hauttuberkulose auf, die sich aber, im Gegensatz zu Lupus postexanthematicus, mit dessen Effloreszenzen durch disseminierte, alleinige Lokalisation im Gesicht unterscheidet. *Lewandowsky* setzt diese Dermatose in die erste Reihe der Varietäten des Lupus und behauptet, nach der *Brocq*schen schematischen Darstellung der Hauttuberkulose, daß sie nach der einen Seite mit dem Lupus vulgaris verbunden sein muß, nach der anderen Seite durch schmale Bänder mit den als Tuberkulide bezeichneten tuberkulösen Exanthemformen, mit dem Lichen scrofulosorum, den papulonekrotischen Tuberkuliden und dem *Boeck*schen Sarkoid, schließlich aber auch mit der miliaren Hauttuberkulose. In neuerer Zeit hat *Kumer* über den L. m. d. f. bezüglich seiner Stellung gegen den Lupus vulgaris folgendermaßen sich ausgesprochen: „Da der Lupus miliaris mit dem Lupus vulgaris nicht nur Primäreffloreszenzen und Ausgang gemeinsam hat, ist es am zweckmäßigsten, ihn im Zusammenhange mit letzterem, aber als selbständiges Krankheitsbild zu behandeln, wie es ja auch von den meisten Autoren geschieht."

Auch unsere Fälle boten im klinischen und histologischen Bilde gewisse Analogien mit dem Lupus vulgaris, so daß auch wir den L. m. d. f. als eine durch Tuberkelbacillen verursachte Hauttuberkulose ansehen, die mit Lupus vulgaris im Wesen identisch, der jedoch durch die Verteilung und die beschränkte Lokalisation klinisch eine Sonderstellung gebührt.

Endlich einige Worte über die Therapie dieser Tuberkuloseform. Eine ganze Reihe von Heilmethoden wurde bisher angewandt, ohne

daß in allen Fällen sichere Erfolge erzielt wurden. Heutzutage wird außer der allgemeinen Behandlung mit Vorliebe lokale Strahlentherapie geübt. Weiterhin mag besonders hervorgehoben werden, daß man mit Radium diese Hauttuberkulose behandelt hat. Unter anderen sind die in der letzten Zeit in Japan von *Sasakawa*, *Hirose*, *Minami* und *Komaya* erzielten Resultate zu betonen. Besonders die letztgenannten zwei Autoren (in der Klinik *K. Dohis*) konnten durch diese Applikation nicht nur klinisch das Verschwinden der Effloreszenzen unter narbiger Atrophie erzielen, sondern histologisch auch die Granulationsbildung nach der Zerstörung des eigentlichen tuberkulösen Gewebes nachweisen (s. Jap. Zeitschr. f. Derm. u. Urol., Bd. XXIII, Nr. 3. 1923).

—

Über papulonekrotische Tuberkulide und über den positiven Befund von Tuberkelbacillen.

Von

Dr. **Chuho Tanimura**, Osaka (Japan).

(Aus der Universitäts-Hautklinik zu Kiel [Direktor: Prof. Dr. *Klingmüller*].)

(Eingegangen am 26. September 1923.)

Trotzdem Fälle von papulonekrotischen Tuberkuliden nicht allzu selten vorkommen, wurden Tuberkelbacillen sowohl mikroskopisch als auch tierexperimentell selten nachgewiesen. So ist der positive Befund von Bacillen in gefärbten Schnittpräparaten bei einwandfreien Fällen von solchen Tuberkuliden, soweit ich die Literatur übersehe, nur von einigen Autoren [*Philippson* (1901)[1]), *Mac Leod* und *Ormsby* (1901)[2]), *Bosellini* (1911)[3]), *Whitfield* (1913)[4])] veröffentlicht worden.

1918 hatte ich[5]) Gelegenheit, in der Dermatourologischen Poliklinik der medizinischen Akademie zu Osaka, Japan, einen sehr interessanten Fall (17 jährigen Mann) dieser Hautkrankheit zu beobachten und in Schnittpräparaten Tuberkelbacillen zu finden. Neuerdings wurde mir ein Fall dieser Affektion in der Universitätshautklinik in Kiel zur Untersuchung überlassen, und es war mir vergönnt, auch in ihm Tuberkelbacillen färberisch nachzuweisen, obwohl der Tierversuch negativ ausfiel.

Ingeborg V., 13 jähr. Mädchen. Mutter gesund, Vater im Felde gefallen. Ein Bruder der Mutter an Bauchfell- und Lungentuberkulose gestorben. Noch 3 Geschwister, die nie ernst krank gewesen. Pat. selbst bisher nie ernst erkrankt. Seit ihrem 2. Lebensjahr traten jedes Jahr 2—3 mal am Rumpf und Extremitäten, nie an den Fingern, kleine Bläschen auf, von einem geröteten Hof umgeben, die stark juckten. Sie enthielten helle Flüssigkeit, gingen von selbst auf und heilten spontan ab. Fieber nie beobachtet. Die Affektion heilte gewöhnlich nach 2 bis 3 Wochen ab, ohne jede Behandlung. 2 Schwestern haben in ihrer Kindheit bis zum 10. Lebensjahr angeblich an derselben Hautkrankheit gelitten, durchschnittlich 2 mal im Jahr. Vor ca. 14 Tagen traten bei der Pat. wieder Bläschen auf am Rumpfe und jetzt auch Knötchen an den Händen, diesmal ohne Jucken.

Juni 1923 Aufnahme: Mäßig genährtes, mittelgroßes Mädchen, schlanker Körperbau. Sichtbare Schleimhäute nicht anämisch. Submaxillardrüsen beiderseits bohnengroß, Axillardrüsen je zwei bohnen- bis walnußgroß, Leistendrüsen links drei erbsen- bis bohnengroß, rechts eine von Bohnengröße, unterhalb der rechten Clavicula noch eine haselnußgroße Drüse tastbar. Lungen: auskultatorisch, perkutorisch und röntgenologisch intakt. Beide Seitenlappen der Schilddrüse mäßig stark vergrößert, keine Zeichen von Basedow. Augen o. B. Auf der linken Seite

des Rumpfes in einem Dreieck, das von der Achselhöhle, Nabel und Spina iliaca anterior superior gebildet wurde, vereinzelte ca. stecknadelkopfgroße Effloreszenzen, zentral kleine Bläschenbildung mit serösem Inhalt, wenig erhaben, gerötet und meist mit einem hochroten Hof umgeben, der diffus in die Umgebung überging. Andere Effloreszenzen schon mehr in Rückbildung, ihre Umgebung blaßrot verfärbt, der entzündliche Hof kleiner. Rechte Lokalisation fast dieselbe wie links, die kleinen Pusteln hier jedoch zahlreicher und dichter beieinanderstehend. Auf dem Rücken vereinzelte Pusteln von der Mitte der Schulterblätter bis zum 12. Brustwirbel herab. Auf der Beugeseite des rechten Oberarms im unteren Drittel ein kleinfingernagelbreiter, rotbraun verfärbter, wenig erhabener scharf abgegrenzter, leicht schuppender Herd, der sich weich anfühlt. Darin Knötchen nicht vorhanden. Lupusflecken bei Glasdruck unsicher. Auf dem linken Handrücken vereinzelte, im Gegensatz dazu auf der Streckseite und den Seiten der Finger zahlreiche Knötchen bis linsengroß, mit geringer oder halbkugeliger Erhebung, von blaßweißlichem, blaßgelbrötlichem bis rötlichem Farbenton, besonders zentral eine intensiv blasse Färbung, die Ränder mehr rötlich gefärbt. Scharf abgesetzt und ziemlich derb infiltriert, gingen zum Teil ineinander über. In anderen Knötchen eine zentral schon geringe Borke, in wieder anderen Effloreszenzen ein etwas eingesunkenes Närbchen. Auf der Streckseite der rechten Hand Knötchen nicht so zahlreich wie links. Am rechten Daumenballen einige sehr seichte Närbchen. Hb. 68, Leukocyten 7300, Erythrocyten 4 330 000. Polynucleäre 60%, Lymphocyten 34%, Monocyten 2%, Übergangsformen 2%, Eosinophile 2%. Probeexcision einiger Herde vom Rumpf und der linken Hand.

Verlauf: 25. VI. Subkutane Injektion von 1 mg A.T. 29. VI. Keine Reaktion. 30. VI. Allgemein- und Herdreaktion o. B. Lokalreaktion positiv ($1^1/_2$: 1 ccm großer Infiltrationsherd). Die Effloreszenzen am Rumpf gingen auffallend schnell und die Knötchen auf den Händen allmählich zurück. 7. VII Die kleinen Herde am Rumpfe fast vollkommen abgeheilt, zum Teil noch etwas bräunliche Pigmentation hinterlassend. Nur in einem Teil derselben in der Mitte eine minimale Borke, entzündlicher Hof nirgend mehr sichtbar. An den Händen die Knötchen zum Teil ganz abgeheilt, hinterließen glatte weichliche Närbchen. Die anderen Knötchen waren auffallend kleiner geworden, zentral noch immer leicht bräunlich. Entlassen.

Histologisch: 1. Kleinfingernagelbreiter, rotbrauner Herd auf der Streckseite des rechten Oberarms. Dieser Fleck war makroskopisch auf Lupus vulgaris verdächtig, mikroskopisch Naevus. 2. Stecknadelkopfgroßes, im Zentrum eine kleine Borke tragendes, bräunlichrotes Knötchen auf der rechten Brustseite. Um die Schweißdrüsenkörper und einen Follikel (spez. in der unteren Partie des letzteren) massive Infiltrationen, meist den Gefäßen entlang, hauptsächlich aus Lymphocyten, in kleiner Menge auch aus polynucleären Leukocyten, Plasmazellen, nebst vereinzelten Mastzellen bestehend. Die Wand der Gefäße zum Teil verdickt. Die äußere Wurzelscheide zum Teil durch die Infiltrationszellen zerstört. In den Infiltraten weder elastische noch kollagene Fasern. Von diesen Infiltrationsherden aus verliefen einige leichte strangartige perivasculäre Infiltrate nach oben hin bis zum Papillarkörper. Das subkutane Fettgewebe zum Teil ebenfalls infiltriert. In der Stachelschicht in der Mitte des Knötchens ein kleines epidermidales Bläschen, die Körnerschicht fehlte hier, und die parakeratotische Hornschicht zeigte, mit verschiedenen Arten von Leukocyten und Detritusmasse gemischt, das mikroskopische Bild einer Borke. Die das Bläschen umgebende Stachelschicht und der angrenzende Papillarkörper leicht ödematös. Die Retezapfen im allgemeinen verlängert und verdickt. 3. Drei nebeneinanderstehende stecknadelkopfgroße Knötchen vom linken Handrücken nahe dem Kleinfinger. a) 2 blaßgelbliche Knötchen: Hornschicht etwas verdickt, nicht parakeratotisch. Körnerschicht nur in

einer Zellreihe vorhanden. Die Stachelschicht etwas gewuchert, die Retezapfen ziemlich verlängert ohne Verdickung. In der Stachelschicht ein mäßiges Ödem, in der Mitte schon ein kleines Bläschen. Papillarkörper und die darunterliegende Schicht auch leicht ödematös und leicht perivasculär infiltriert mit Lymphocyten und kleinen Mengen von polynukleären Leukocyten, Plasma- und Epithelioidzellen. Um die Schweißdrüsenkörper herum leichte Infiltrate, zwischen diesen und der oberen Kutisschicht einige strangartige perivasculäre Infiltrationsherde. Die elastischen und kollagenen Fasern fehlten in den starken Partien der Infiltrate. b) Ein, zentral ein nekrotisches Pünktchen tragendes Knötchen: die Epidermis und ein Teil der Kutis nekrotisch. Die Stachelschicht, die sich um die Nekrose herum fand, Papillar- und Subpapillarschicht mäßig mit dem Ödem durchsetzt. In der ganzen Kutisschicht herdweise, hauptsächlich strangartig angeordnete perivasculäre Infiltrate, besonders dicht um die Schweißdrüsenkörper, Talgdrüsen und Haarfollikel. Auch im subkutanen Fettgewebe teilweise Infiltration. Die Wand der Gefäße im Zentrum der Infiltrationsherde mehr oder weniger stark verdickt. Die elastischen und kollagenen Fasern in den hochgradigen Infiltraten verschwunden. *Färbung auf Tuberkelbacillen:* In 2 Präparaten unter über 100, welche von dem Material 3 a hergestellt wurden, ließ sich je ein Stäbchen nach *Ziehl-Neelsen* auffinden, jedesmal in dem Infiltrat um die Schweißdrüsen herum. Sie waren so typisch, daß man kaum an andere Stäbchen als den Erreger der Tuberkulose denken konnte. *Tierexperimente:* Einige aus den Fingern der linken Hand herausgeschnittene Knötchen 4 Meerschweinchen intraperitoneal einverleibt, aus der Bauchhaut excidiertes Material ebenso auf 2 Meerschweinchen verimpft. Tiere waren nach 25 bis 69 Tagen gestorben. An den inneren Organen weder makro- noch mikroskopisch Zeichen von Tuberkulose.

Es sei noch hervorgehoben, daß bei dem ersten in Japan beobachteten Fall die Effloreszenzen an den Oberschenkeln, den Lenden und den angrenzenden Partien wenig oder halbkugelig erhabene blaßweißlich bis blaßweißrötlich verfärbte Knötchen waren, die infolgedessen mehr oder weniger an Urticaria perstans erinnern, was in der Literatur noch nicht beschrieben ist. Bei dem zweiten Fall waren die Effloreszenzen am Rumpfe, die bisher angeblich wiederholt aufgetreten waren, makroskopisch Lichen urticatus (Strophulus) sehr ähnlich, mikroskopisch wurde jedoch festgestellt, daß es sich bei ihnen um Tuberkulide handelte.

Die akute Verbreitung über den ganzen Körper ist bei dieser Erkrankung entschieden seltener im Gegensatz zu dem Lichen scrophulosorum, so daß es berechtigt ist, meinen ersten Fall hier besonders hervorzuheben, weil sich in relativ kurzer Zeit, in etwa einer Woche, die Knötchen über den ganzen Körper ausbreiteten.

Literatur.

[1]) *Philippson,* Arch. f. Derm. u. Syph. **55**. 1901. — [2]) *Mac Leod* u. *Ormsby,* Brit. journ. of derm. Nr. 13, 1901. — [3]) *Bosellini,* Giorn. ital. d. malat. vener. e d. pelle, Nr. 5, 1911. — [4]) *Whitfield,* Arch. f. Derm. u. Syph. **117**. 1913. — [5]) *Tanimura,* Jap. Zeitschr. f. Derm. u. Urol. **18**. 1918.

Bemerkungen zu Lipperts Arbeit in Band 144, Heft 1 dieses Archivs.

Von

San.-Rat Dr. **Leven** (Elberfeld).

(Eingegangen am 10. August 1923.)

Zu der *Lippert*schen Arbeit möchte ich nur kurz bemerken, daß meine Publikation sich nur auf den von mir beschriebenen Fall bezog und eine *Verallgemeinerung* mir fernlag. Die Auffassung meines Falles als Naevus gründete sich darauf, daß es sich bei ihm wegen des Vorkommens an identischen Körperstellen bei 3 unter 9 Geschwistern um eine idiotypische Erkrankung handele, die ich von den gewöhnlichen Striae trennen wollte; die gewöhnlichen Striae faßte ich als idiodispositionelle Erkrankung auf und ließ es weiter dahingestellt, ob es auch rein paratypische Formen von Striae gebe, die nach toxischen oder trophischen Störungen ohne voraufgegangene Überdehnung auftreten. Gleichzeitig hob ich hier, wie auch in einer anderen Arbeit — Krankheit und Vererbung, Dermatol. Wochenschr. 1922, Nr. 28 — hervor, daß die Trennung in idiotypische, idiodispositionelle und paratypische Krankheiten nur eine begrifflich-theoretische sei, die die Natur an sich nicht kenne, und die wir zur Erleichterung unseres Verständnisses in sie hineintragen (s. hierzu auch *H. W. Siemens*, Einführung in die allgemeine Konstitutions- und Vererbungspathologie. Berlin: Jul. Springer 1921). A potiori fit denominatio. Gehört so mein Fall in die Kategorie, in der das idiotypische Moment überwiegt, so gehen die von *Lippert* veröffentlichten Fälle mehr in die Mitte, in der sich genotypischer Anteil und auslösender Außenweltsfaktor an Bedeutung die Wage halten; die ganze Divergenz in der Auffassung ist auf diese Weise nur eine scheinbare, wie dies *Lippert* ja auch richtig erkannt hat. Es spielt dabei auch keine Rolle, ob man bei der Bezeichnung Striae bleiben oder je nach dem größeren Anteil des Erbfaktors in einem bestimmten Falle einmal von einem Naevus sprechen will: das Wesentliche liegt darin, daß man die Ätiologie der in Rede stehenden Krankheit klar erkennt.

Es geht aus den *Lippert*schen Beobachtungen hervor, daß die von mir beschriebenen Streifen an der unteren Rückengegend doch *häufiger* vorkommen, als im allgemeinen bekannt war. Man wird diese Rückenstreifen jetzt, nachdem der Blick auf sie gelenkt wurde, wahrscheinlich häufiger sehen als früher, und ich selbst habe in letzter Zeit auch noch einen deutlich ausgeprägten Fall beobachtet.

Was den Erbgang betrifft, so kann man bei der größeren Häufigkeit, mit der solche Fälle vorzukommen scheinen, sowie angesichts des Auftretens bei Geschwistern und fehlender Manifestation bei deren Eltern doch wohl an recessive Vererbung denken, die ich zunächst bei meinem Einzelfalle aus den in meiner Arbeit angegebenen Gründen für unwahrscheinlich hielt. Sicheres läßt sich darüber, wie auch *Lippert* mit Recht betont, zur Zeit nicht sagen[1]).

[1]) Hiermit erscheint die Diskussion geschlossen. Die Redaktion.

Zur Histologie der Livedo lenticularis Adamson.

Eine Erwiderung auf die Arbeit E. Lehners und D. Kenedys: Zur Kenntnis der Entzündungen der Haut mit netzförmiger und verästelter Zeichnung. Arch. f. Dermatol. u. Syphilis 1922, Bd. 141, S. 325.

Von

Dr. Friedrich Fischl,

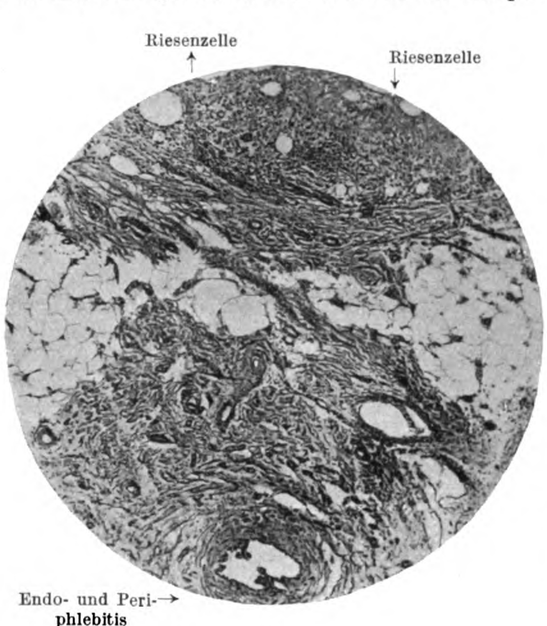
em. Assistent der II. dermatologischen Abteilung (Hofrat *Ehrmann*) des allgemeinen Krankenhauses in Wien.

(Eingegangen am 3. September 1923.)

Die genannten Autoren haben in ihrer Publikation auch meiner Untersuchungen der netzförmigen Livedo bei Tuberkulose Erwähnung getan. Es heißt in ihrer Arbeit (S. 335): „Derartige Fälle wie unser Fall 7 sind auch von *Adamson, Waelsch, Hess* und *Kerl* (1. Fall der Abhandlung) und *Fischl* beschrieben. Der Befund unserer histologischen Untersuchung stimmt mit dem von *Waelsch* und *Hess* und *Kerl* überein, steht aber im Gegensatz zum Befund von *Fischl.* Seiner Angabe nach ist das histologische Bild der Livedo lenticularis durch ein tuberkulöses Gewebe mit Epitheloidzellen, Riesenzellen, Leukocyten im interstitiellen Fettgewebe der Subcutis, sowie durch Endo- und Periphlebitis (Tuberkulotoxine?) der tiefen Venen, Erweiterung des oberflächlichen Subpapillarnetzes und Rundzelleninfiltration um dieselben gekennzeichnet." Es heißt dann weiter: „Dieser Befund ist jedoch nichts anderes als das Bild des Erythema induratum. Da *Fischl* nicht beschreibt, aus welcher Stelle er excidierte, müssen wir annehmen, daß er einen tiefen Knoten zu histologischen Zwecken aufarbeitete, denn in den lividen Streifen unseres Falles fanden wir im Einklang mit *Waelsch* und *Hess* und *Kerl* nur geringgradige Entzündungserscheinungen um die subpapillaren Gefäße. Diese Veränderungen geringeren Grades sind aber vermutlich auf dieselbe Ursache, nämlich auf die Einwirkung des Tuberkelbacillus, zurückzuführen."

Hierzu möchte ich folgendes bemerken: Die Autoren haben, wie ihrer Veröffentlichung zu entnehmen ist, bei ihrem Fall 7, der eine Patientin mit Erythema induratum Bazin, papulonekrotischen Tuberkuliden, Lymphome und Livedo „racemosa" betraf, den histologischen Befund der an der Mamma befindlichen, blitzfigurartigen Zeichnung erhoben und hierbei eine Erweiterung der subpapillaren Gefäße, sowie geringgradige perivasculäre Infiltrate in dieselben festgestellt. Es scheint mir dies leicht erklärlich, da ja an einer von tuberkulösen Hautveränderungen weit entfernten Stelle, Mamma, offenbar die Masche einer Cutis marmorata untersucht wurde, wo Cutis marmorata auch bei Gesunden oft schon intensiv auftritt. Wäre eine am Unterschenkel der von den Autoren erwähnten Patientin vorhandenen Maschen der Livedo lenticularis nach entsprechend tiefer Excision zur Untersuchung gekommen, hätten sie wohl ein ganz anderes, wahrscheinlich mit dem von uns erhobenen histologischen Befunde identisches Bild feststellen können.

Um völlige Klarheit über die von mir für die Biopsie gewählte Stelle zu geben, sei erwähnt, daß ich hierzu eine livide Masche zwischen dem Bazinknoten benützte, von der ich ein Stück quer — wie das histologische Bild zeigt — bis in die Subcutis excidiert habe, keineswegs einen tiefen Knoten von Erythema inturatum Bazin, wie *Lehner* und *Kenedy* glauben. Um aber über das von mir in 2 Fällen erhobene histologische Bild einwandfreie Sicherheit zu schaffen, ließ ich das hier wiedergegebene Mikrophotogramm anfertigen, auf dem das aus Epitheloidzellen, Riesenzellen und Leukocyten bestehende Infiltrat im interstitiellen Fettgewebe der Subcutis mit dem Querschnitte einer Endo- und Periphlebitis veränderten Vene abgebildet ist (siehe Abb.).



Diese Präparate, die ich am 13. deutschen Dermatologen-Kongreß in München demonstrieren wollte, habe ich Professor *Kerl*, dessen Vortrag und infolgedessen auch meine geplante Diskussionsbemerkung und Demonstration entfiel, gezeigt; er selbst, also einer der Autoren, die sich mit der Livedo lenticularis bei Tuberkulose beschäftigt hatten, überdies auch Hofrat *Ehrmann* und Primarius *Rusch* (Wien) konnten sich von den spezifischen Veränderungen des tiefen Fettgewebes und der Venen in meinen Fällen überzeugen. Die Meinung *Lehners* und *Kenedys*, daß ich einen Erythema induratum-Knoten excidiert und untersucht hätte, erklärt sich durch die große Ähnlichkeit des von mir bei der Biopsie einer Livedo lenticularis erhobenen Befundes mit Erythema induratum Bazin, worauf ich im Punkt 3 meiner Zusammenfassung hingewiesen habe: „Die Livedo lenticularis Adamson stellt gewissermaßen ein nicht völlig zur Reife gekommenes Erythema induratum Bazin vor.“ Obwohl der Befund der genannten Autoren im Gegensatz zu dem meinen steht, was ich wohl durch die Tatsache, daß eine blitzfigurartige Zeichnung der Mamma, nicht aber eine Livedomasche des Unterschenkels bei Erythema induratum Bazin untersucht wurde, erklärt zu haben glaube, halten sie dennoch sogar die von ihnen beschriebenen „Veränderungen geringeren Grades“, nämlich die Erweiterung des subpapillaren Gefäßnetzes und das mäßige perivasculäre Infiltrat um dieselben für Tuberkelbacillenwirkung, sind also — ohne es beweisen zu können — meiner Ansicht. Ich würde die Annahme eines spezifischen Einflusses auf die zur Untersuchung gelangte Masche einer Cutis marmorata bei durch Schwund des Fettgewebes gekennzeichneter Abmagerung eines tuberkulösen Individuums wohl für etwas hypothetisch halten.

Schlußwort.

Von
Dr. E. Lehner und D. Kenedy.

Wir nehmen es gerne zur Kenntnis, daß unsere Vermutung, *Fischl* habe einen tiefen Knoten von Erythema induratum untersucht, nicht zu Recht besteht. Für unsere Folgerungen ist diese Feststellung nicht von Bedeutung. *Uns handelte es sich darum, nachzuweisen, daß verschiedene innere oder äußere Faktoren vorzüglich die der Cutis marmorata entsprechenden Teile der Haut angreifen.* Unter diesen auch die Tuberkulose. Als Stütze für die letztere Annahme war uns der Fall *Fischls* wichtig und es fiel uns gar nicht ein, an der Richtigkeit seines histologischen Befundes zu zweifeln. Hat *Fischl* keinen subcutanen Knoten, sondern eine Livedomasche des Unterschenkels untersucht und dabei die dem Erythema nduratum entsprechende Struktur gefunden, so stützt dies unsere Ansicht ebensogut. In unserem Fall 8 (Syphilis) haben doch auch wir Veränderungen höheren Grades nachgewiesen.

(Aus der Universitäts-Hautklinik Jena [Direktor: Prof. Dr. *B. Spiethoff*].)

Beitrag zur Konstitution der Morbus-Darier-Kranken.

Von
Gustav Vollmer,
Med.-Praktikant.

(Eingegangen am 22. September 1923.)

Die Mitteilung, die sich auf 2 Fälle stützt, soll der Frage der Konstitutionserscheinungen bei Morbus Darier gewidmet sein. Der Begriff der Konstitution wird an der hiesigen Klinik im Sinne von *Martins* aufgefaßt. Daraus ergeben sich für die Klinik auch die Wege der Konstitutionserforschung.

Fall I. Olga W., 35 Jahre alt, ledig, 7 lebende Geschwister, die ebensowenig wie die Eltern hautleidend gewesen sind. Keine Konsanguinität der Eltern. Der Vater starb an Gelbsucht (!). Keine Kinderkrankheiten. Menses erst im 20. Jahre, jetzt regelmäßig. Geistig und körperlich stets schwächlich. Seit 1913 Neigung zu Drüsenvereiterung, namentlich am Hals. Um Weihnachten 1917 zuerst am Hals juckende Knötchen; bald auch an anderen Körperstellen. Die Hauterscheinungen sollen zu Beginn der Menses deutlicher hervortreten. Verschlimmerung im Sommer bei intensiver Sonnenbestrahlung. Arbeit in einer Leimfabrik. Unverheiratet.

8. I. 1923: Klein, schwächlich. Geistig zurückgeblieben. Nervensystem, innere Organe o. B. Achsel-, Nacken-, Inguinal-, Cubitaldrüsen palpabel, Tonsillen, Schleimhäute o. B. Typisches Bild von ausgebreitetem Morbus Darier.

Fall II. August O., Schuhmacher, 62 Jahre alt, geboren in Oberschlesien. Mutter an Lungentuberkulose gestorben. Eltern, Geschwister, Verwandte nicht hautkrank. Keine Kinderkrankheiten. Lange auf Wanderschaft gewesen, Wind und Wetter ausgesetzt. Wegen zu kleiner Körpergröße nicht Soldat. Stets starkes Schwitzen, besonders an Händen und Füßen. Vor 15 Jahren Beginn des Hautleidens.

5. XII. 1922. Kleiner untersetzter Mann. Von mittelkräftigem Knochenbau. Vollkommen schwarzes, kräftiges Haupthaar, ohne jede Spur von Ergrauen. Geistig und körperlich müde und schwerfällig. Intelligenz schwach. Innere Organe und Nervensystem o. B. In großer Ausdehnung und Stärke Morbus Darier.

Somatometrische Untersuchung. Bei allen Dermatosen, bei denen eine konstitutionelle Komponente mit hineinspielen könnte, werden an der Jenaer Hautklinik genaue Körpermessungen zur Erfassung des Habitus als Teil der Gesamtkonstitution vorgenommen. Die Messungen erfolgen nach den Vorschriften, wie sie der Anthropologe *R. Martin* in seinem somatologischen Beobachtungsblatt zur Konstitutions- und Typenerforschung angegeben hat. Die Nummern der Spalten beziehen sich auf die somatometrische Technik in *R. Martins* Lehrbuch der Anthropologie. Alle durch Messung und Berechnung ermittelten Werte sind in Millimetern ausgedrückt. Zur weiteren Festlegung des Habitus werden 5 Lichtbilder hergestellt. 3 in ganzer Körpergröße nach Angaben von *Martin* als Vorder-Rücken-Seiten-Ansicht;

2 Gesichts-Schädel-Aufnahmen (vorn, seitlich). Die Gesichts-Schädel-Aufnahmen sollen nach den Ausführungen von *Kretschmar* für Konstitutionsforschungen wichtig sein. Die Messungen sind von Prof. *Spiethoff* ausgeführt.

Den Habitus faßt *Spiethoff* in beiden Fällen als eine generelle Hypoplasie auf. Anzeichen von Dysplasie, die nach *Kretschmar* häufig mit Hypoplasie auftritt, sind nicht vorhanden. Der Geschlechtscharakter in beiden Fällen ist wohl ausgeprägt. Die Proportionen und Indices entsprechen dem Normalen. In den Rahmen der generellen Hypoplasie paßt die schwache Vita sexualis und die wenig entwickelte Intelligenz in beiden Fällen.

Blutuntersuchung.

Das Blutbild hat bisher bei Morbus Darier noch keineswegs die Würdigung gefunden, die ihm gebührt, wenn wir die Gesamtkonstitution des Patienten erfassen wollen. Die Autoren fügen — auch in neueren Arbeiten — meist gar keinen Blutbefund bei oder begnügen sich mit ganz kurzem Hinweis. *Spiethoff* fordert, daß das Blut innerhalb von 4 Tagen 16 mal zu bestimmten Zeiten untersucht wird. Nur so ist Gewähr gegeben, das Blutleben zu erfassen. Einmalige Stichproben genügen nicht, sie können *nur* zu falschen Schlüssen führen, weil zu große Unterschiede zwischen den einzelnen Zählungen vorkommen. Das Blutleben kann also nur aus einer Summe von Einzelbeobachtungen erkannt werden. Auch das *Arneth*sche Blutbild der neutrophilen Leukocyten ist nach *Spiethoff* stets mitzuerfassen.

Fall I. Olga W. W. Bl. 5100; N. L. 2900 = 57%; *Arneths* 5 Klassen der N. L. 12, 31, 38, 16, 3; Eosinoph. 100 = 2%; Basoph. 9 = 0,15%; Lymphocyten 1700 = 33%; gr. Mononucl. 408 = 8%; R. Bl. 4 320 000; Hgl. 79; Färbeindex 0,91.

Also: leichte Anisohypercytose der neutrophilen Leuko- und mäßige Hypercytose der Lymphocyten.

Fall II. August O. W. Bl. 10 800; N.L. 7000 = 64%; *Arneths* 5 Klassen der N. L.: 14, 33, 40, 12, 1. Eosinoph. 500 = 5%; Basoph. 70 = 0,6%; Lymph. 2600 = 24%; gr. Mononucl. 540 = 5%; R. Bl. 4 928 000; Hgl. 87; Färbeindex 0,88.

Also: Anisohypercytose der neutrophilen Leuko- und Hypercytose der Lymphocyten.

Die Zählungen in beiden Fällen wurden zu einer Zeit vorgenommen, in der das sog. Kriegs- und Nachkriegsblutbild vorherrschte; dessen Wesenszug ist eine Zunahme der Lymphocyten auf Kosten der Neutrophilen. Eine Veränderung der *Arneth*schen Klasse im Kriegsblutbild besteht nach *Spiethoff* nicht. Die Verschiebung der Neutrophilen nach links ist in beiden Fällen also auf den Morbus Darier zurückzuführen, ebenso die Leukocytose und Eosinophilie des II. Falles. Unentschieden bleiben die bedingenden Faktoren der Lymphocytose, deren prozentuale (33%) und absolute (1700) Werte im I. Falle sich mit dem Kriegsblutbilde decken, deren prozentualer (24%) Anteil im II. Falle hinter

	71 Körpergewicht	1 Körpergröße	4 Höhe des oberen Brustbeinrandes ü. d. B.	5 Höhe des Nabels ü. d. B.	6 Höhe des oberen Symphysenrandes ü. d. B.	8 Höhe des rechten Akromion ü. d. B.	11 Höhe der rechten Mittelfingerspitze ü. d. B.	13 Höhe des rechten vorderen Darmbeinstachels ü. d. B.	17 Spannweite der Arme	35 Breite zwisch. den Akromien
Fall I	41,4	1456	1175	866	759	1188	536	811	1527	329
Fall II	45,7	1508	1238	871	764	1243	567	812	1531	348

	Umfang der Brust bei Expiration 61 b	Kleinster Umfang oberhalb der Hüfte (Taillenumfang) 62	Größter Umfang des rechten Oberarmes bei Streckg. 65	Größter Umfang des rechten Oberarmes bei Beugung 65 (1)	Größter Umfang des rechten Unterarmes 66	Kleinster Umfang des rechten Unterarmes 67	Größter Umfang des rechten Oberschenkels 68	Größter Umfang des rechten Unterschenkels 69	Kleinster Umfang des rechten Unterschenkels 70	Horizontaler Umfang des Kopfes 45
Fall II	825	735	225	257	228	180	402	292	218	570
Fall I	782	640	217	282	208	148	475	302	195	540

	Index der Körperfülle $\frac{71 \times 100}{1^3}$	Exkursionsbreite des Brustumfanges 61 a—61 b	a Länge der vorderen Rumpfwand 4—6	b Länge des rechten Armes 8—11	f Länge des rechten Beines 13—40 mm
Fall I	1,341	40	416	652	771
Fall II	1,332	89	474	676	772

	Breitenindex des Rumpfes $\frac{1/_2 35 \times 1/_2 40}{1}$	Breitenindex des Stammes $\frac{1/_2 35 \times 1/_2 42a}{1}$
Fall II	0,2029	
Fall I	0,2074	0,2215

den Werten des Kriegsblutbildes zurückbleibt, bedingt durch das Überwiegen der Neutrophilen.

Der Fall aus *Spiethoffs* Arbeit aus dem Jahre 1911 zeigte folgendes Blutbild: R. K. 3 768 000; Hämoglobin 65%; Färbeindex 0,8; W. K. 10 350.

275	316	237	86	71	255	160	308	762	772
264		226	88	82	276	196	368	827	864
40	42 a	58	59	52	36	37	63	61	61 a
Breite zwischen den Darmbeinkämmen	Größte Hüftbreite	Länge des rechten Fußes	Breite des rechten Fußes	Breite der rechten Hand	Größte Breite des Brustkorbes	Sagittaler Brustdurchmesser	Umfang des Halses	Umfang der Brust bei ruhigem Atmen	Umfang der Brust bei Inspiration

Ganze Kopfhöhe	Morphologische Gesichtshöhe	Höhe der Nase	Größte Länge des Kopfes	Größte Breite des Kopfes	Kleinste Stirnbreite	Jochbogenbreite	Breite der Nase	Unterkieferwinkelbreite	
16 a	18	21	1	8	4	6	18	8	
221	118	58	198	159	111	140	88	109	
200	105	48	177	155	107	132	82	98	

104,9	28,57	44,78	52,95	51,65	180,8	79,09	88,59
101,51	31,48	44,83	51,19	56,00	178,16	78,42	75,86
Spannweite in % der Körpergröße	Rumpflänge in % der Körpergröße	Armlänge in % der Körpergröße	Beinlänge in % der Körpergröße	Brustumfang in % der Körpergröße	Brustumfang in % der Länge der vorderen Rumpfwand	Schulterbreite in % der Länge der vorderen Rumpfwand	Beckenbreite in % der Schulterbreite
$\frac{17 \times 100}{1}$	$\frac{a \times 100}{1}$	$\frac{b \times 100}{1}$	$\frac{f \times 100}{1}$	$\frac{61 \times 100}{1}$	$\frac{61 \times 100}{a}$	$\frac{35 \times 100}{a}$	$\frac{40 \times 100}{35}$

Es ist in Anschlag zu bringen, daß der Patient gleichzeitig ein Magencarcinom hatte. Außer den angeführten Blutbefunden fand ich nur bei *Heis-Squindo* noch eine genauere Angabe des Blutbildes.

Es handelt sich hier um einen Fall der Münchener Hautklinik: R. K. = 5 100 000

Hämoglobin 95%; Färbeindex 0,93; W. K. = 12 200. Polynucl. L. 7808 = 64%; Eosinophile L. = 732 = 6%; Lymphocyten = 3660 = 30%.

Da es sich nur um *eine* Stichprobe handelt, können aus den schon angeführten Gründen bestimmte Schlüsse nicht gezogen werden. In unserem II. Falle und im Fall *Heis-Squindo* lagen stärkere entzündliche Hautveränderungen vor, die die Leukocytose in beiden Fällen erklären. Der Münchener Fall ist Ende 1916 untersucht; es wäre also über die Lymphocytose dasselbe wie über unsere beiden Fälle zu sagen. Das Verhalten der Eosinophilen ist bei den 3 Krankheitsfällen nicht einheitlich.

Das *Konstitutionsbild* unserer beiden Fälle zeigt ohne Zweifel eine gewisse Zusammengehörigkeit, die die beiden Patienten, obwohl sie aus ganz verschiedenen Gegenden gebürtig sind, fast zu Gegenstücken macht. Beide sind von einer Körpergröße, die weit unter dem Mittel bleibt, beide sind geistig etwas zurückgeblieben. Die Vita sexualis ist bei beiden sehr schwach entwickelt, bei der Frau die Menstruation erst im 20. Lebensjahre aufgetreten. Intelligenzdefekte wurden von *Darier* schon für „häufig" erklärt. Die Fälle von *Hoffmann*, von *Augagneur* und *Carles* bestätigen diese Tatsache. Ein Patient *Fabrys* litt an genuiner Epilepsie, *Jordans* Patient — seit dem 10. Lebensjahr von Morbus Darier befallen — erlitt im 16. Lebensjahre einen neuen Schub von Hauteruptionen, und gleichzeitig trat eine offensichtliche Schizophrenie zutage. Hier sei an die von *Bellini* und *Bettmann* betonte Insuffizienz der Schilddrüse bei Morbus Darier erinnert. Über Erfolge einer Organtherapie fehlen uns eigene Erfahrungen. Ob ein innersekretorisches Moment mit im Spiel ist, und ob dafür das besonders häufige Auftreten der Dermatose zur Zeit der Pubertät spricht, ist offene Frage. Die Pubertätszeit wirkt nicht selten als rein fakultativer, ersetzbarer Faktor. In unseren beiden Fällen fehlt jedoch dieses Moment. *Pawloff* bemerkt bei seiner Patientin ein Exacerbieren des Ausschlages um die Zeit des Eintritts der Periode, eine Erscheinung, der wir auch bei unserer Patientin begegnen. Da diese Beobachtung auch bei anderen Erkrankungen oft gemacht wird, kann man in ihr keinen Anhaltspunkt für das Vorliegen einer innersekretorischen Störung sehen.

Kongenitale Defekte und *Hemmungsbildungen* sind in letzter Zeit bei Morbus Darier beschrieben worden. Hierhin gehören *Spitzers* Fälle, wo eine darierkranke Mutter außer 2 gesunden Kindern 2 kranke Söhne besitzt, von denen der eine typische Dar. Derm., der andere ausgesprochene kongenitale Turmschädelbildung mit entsprechenden Augenstörungen und geistigen Defekten aufweist. Ebenso zeigt ein Patient *Bettmanns* abnorme Schädelbildung, Verbildung der Ohren und einen kongenitalen Muskeldefekt, ferner finden *Jakobi* und *Schwab* angeborene Atrophie des Musc. serratus und Musc. pectoralis major bei ihrem

Patienten. *Bettmann* beschrieb ferner einen Fall mit ausgebreiteter Hypertrichosis, *Pawloff* beobachtete frühzeitiges Ergrauen bei Morbus Darier. Wir konnten allerdings bei unserem Fall II gerade ein umgekehrtes Verhalten feststellen: kohlschwarzes starkes Haar bei einem 62 jährigen Manne.

Interessant ist die Kombination des *Carcinoms* mit Morbus Darier auch in Beziehung zur Konstitutionsfrage. Der erste hierher gehörende Fall stammt von *Fabry* aus dem Jahre 1894.

Es handelte sich um einen 69 Jahre alten Armenhäusler, bei dem die Sektion ein einwandfreies Magencarcinom nachwies. *Fabry* glaubte damals jeglichen Zusammenhang der beiden Affektionen ablehnen zu dürfen: „daß es sich in unserem Falle um eine zufällige, komplizierende innere Erkrankung handelt, die mit der äußeren Erkrankung nicht im geringsten etwas zu tun hat, bedarf wohl keines besonderen Hinweises."

Der 2. Fall dieser Art wurde 1911 von *Spiethoff* veröffentlicht.

Spiethoff wies darauf hin, daß eine Beeinflussung des Hautbildes durch innere Carcinomatose sehr wohl stattfinden könne. Er konnte bei seinem Fall namentlich in den letzten Wochen ante mortem eine außerordentliche Zunahme der entzündlichen Hauterscheinungen, reichliche Bildung von Bläschen, hartnäckiges, starkes Nässen der Efflorescenzen feststellen. Zur Erklärung führt er an: „bei der Umschau nach Gründen zu diesen Erscheinungen wird wohl die Heranziehung toxischer Produkte der Carcinomatose als acerbierendes Moment am nächstliegenden sein." Daß die Carcinomatose *ätiologisch* für die Dermatose irgendwie in Betracht komme, hält *Spiethoff* für unwahrscheinlich.

Diese Kombination ist sehr selten mitgeteilt. Ob dies gleichbedeutend ist mit dem ebenso seltenen Auftreten von Carcinom bei Morbus Darier, bleibt dahingestellt. Man könnte diese Annahme nur machen, wenn das Schicksal des Kranken öfters bis zu Ende verfolgt und die Todesursache einwandfrei ermittelt ist. Es sind noch 3 Beobachtungen dieser Art hinzugekommen. *Boeck* teilte 2 Fälle von Carcinom bei Morbus Darier mit, ferner brachten *Wise* und *Parkhurst* 1920 einen solchen, wo nach mehr als 50 Jahre langem Bestehen der Dermatose bei einem alten Manne plötzlich ein Carcinom der Nase in die Erscheinung trat. Bei Hyperceratosis follicularis et parafollicularis, einer dem Morbus Darier nahe verwandten, wenn nicht identischen Krankheit, wurde in jüngster Zeit von *Fried* gleichzeitig ein Sarkom des Os ischii mit kachektischen Erscheinungen beobachtet. An dieser Stelle sei darauf hingewiesen, daß der Vater unserer Patientin (Fall 1) an „Gelbsucht" gestorben ist. Es wird bei dieser Patientin auf die Vererbung einer gleichsinnigen Disposition zu achten sein. So sind also bis heute 5 Fälle von Carcinom, 1 Fall von Sarkom bei Morbus Darier bekannt. Wird dieser Frage mehr als bisher Aufmerksamkeit geschenkt, so dürfte es bald entschieden sein, ob die Individuen mit Morbus Darier eine als Konstitutionssymptom zu bewertende größere Disposition zu Neopl. malig. haben als der Durchschnitt. An die Beziehungen zwischen Carcinom und Acanthosis nigricans sei hier nur erinnert.

Unsere Fälle geben keinen Beitrag zur Klärung der noch offenen *Vererbungsfrage*. Es konnte weder Heredität noch Familiarität festgestellt werden. Auf der anderen Seite sind die Beobachtungen, daß die Krankheit vererblich ist und oft familiär gehäuft vorkommt, jetzt so zahlreiche, daß die Tatsache der Heredität und Familiarität bei Morbus Darier als feststehend angesehen werden darf. *Siemens* spricht einmal von der Wahrscheinlichkeit einer recessiven, dann wieder einer dominierenden Vererbung. Nach *Siemens* ist an die recessive Vererbung zu denken, wenn bei Konsanguinität der Eltern die Krankheit gehäuft unter den Geschwistern auftritt. Im I. Falle unserer Beobachtung hatte die Patientin unter 7 Geschwistern allein die Krankheit. Die Angabe des II. Falles entbehrt der Beweiskraft, weil der Patient zu lange Zeit aus seiner Heimat ausgewandert ist und in keiner Fühlung mit seinen Verwandten mehr steht.

Sachs findet bei einer Übersicht über 38 Fälle 30 Männer und nur 8 Frauen erkrankt, und auch andere Autoren halten die *Erkrankung* bei dem *männlichen Geschlecht für häufiger*. Man könnte deshalb an geschlechtsgebundene Vererbung denken. Jedenfalls vererbt sich die Krankheit sowohl vom Vater auf den Sohn — s. *Boecks*, *Pöhlmanns* und andere Fälle — als auch von der Mutter direkt auf die Kinder bei gesundem Vater — und sogar auf die dritte Generation (*Pöhlmann*). *Bizzozero* brachte den einzigen Fall, in dem Konsanguinität zwar nicht direkt der Eltern seiner Patientin, wohl aber bei den Großeltern mütterlicherseits festzustellen war. Mögen äußere Reize das Krankheitsbild auch beeinflussen, das konstitutionelle Moment ist das ausschlaggebende, und damit gehört der Morbus Darier in die Reihe der endogenen, idiotypischen Krankheitsformen, zu deren Entstehung eine Auswirkung von Erbanlagen angenommen werden muß.

Literatur.

Augagneur et *Carles*, Soc. de Derm. et Syph. VII, 1904. — *Bizzozero*, Arch. f. Dermatol. u. Syphilis **93**. 1908. — *Boeck*, Arch. f. Dermatol. u. Syphilis **23**. 1891; und 3. Nordd. Dermatol.-Kongreß 1916. — *Fabry*, Arch. f. Dermatol. u. Syphilis **26**. 1894. — *Fried*, Arch. f. Dermatol. u. Syphilis **143**, H. 1/2. 1923. — *Heis-Saquindo*, Inaug.-Diss. München 1916. — *Hoffmann*, Berlin. Dermatol. Gesellsch. 14. II. 1911. — *Jadassohn*, IX. Kongreß d. d. derm. Ges. 1906, S. 389. — *Jordan*, ref. Dermatol. Wochenschr. 58. — *Pawloff*, Arch. f. Dermatol. u. Syphilis 1893, Ergänzungs-Heft. — *Pincus-Ledermann*, Arch. f. Dermatol. u. Syphilis **131**. 1921. — *Pöhlmann*, Arch. f. Dermatol. u. Syphilis **97**, 195. 1909. — *Siemens*, Arch. f. Dermatol. u. Syphilis. **132**, 206. 1921. — *Siemens*, Arch. f. Dermatol. u. Syphilis **140**, 314. 1922. — *Spiethoff*, Arch. f. Dermatol. u. Syphilis **109**, 197. 1911. — *Spiethoff*, Arch. f. Dermatol. u. Syphilis **132**, 259. 1921. — *Spitzer*, Arch. f. Dermatol. u. Syphilis **135**, 362. 1921. — *Wise-Parkhurst*, Arch. of dermatol. a. syphilol. 1920 (II), Nr. 4.

Cheilitis exfoliativa.

Von

Prof. Dr. **Victor Klingmüller.**

(Aus der Universitäts-Hautklinik in Kiel.)

Mit 2 Textabbildungen.

(Eingegangen am 26. September 1923.)

Mikulicz-Kümmel (Krankheiten des Mundes, 1912, S. 208) beschreiben unter dem Namen „Cheilitis exfoliativa" folgendes Krankheitsbild: „Bei ihr scheint sich der Prozeß mehr oberflächlich abzuspielen. Wir haben die Erkrankung nur an der Oberlippe beobachtet; ihr Schleimhautüberzug ist gelockert, intensiv scharlachrot gefärbt, stellenweise des Epithels vollständig verlustig. Die Sekretion ist spärlich, aber die Lippe immer mit einer serösen Flüssigkeit bedeckt. Die Substanz der Lippe ist nur in geringem Maße geschwollen, jedoch erscheint die Unterlippe im ganzen vergrößert, da der Kranke sie stets nach außen hält und ihre Berührung mit den Zähnen und der Oberlippe zu vermeiden sucht. Das Leiden ist qualvoll, der Kranke empfindet auch ohne äußeren Insult einen brennenden Schmerz, der sich steigert, wenn die Lippe beim Sprechen oder bei der Nahrungsaufnahme mit der Nachbarschaft in Berührung kommt. In der umgebenden Schleimhaut finden sich ebensowenig Veränderungen als in der übrigen Mundhöhle. In ätiologischer Beziehung konnten wir keine Aufklärung finden. Die Erkrankung dauert mehrere Wochen und Monate, um dann in kurzer Zeit — wie es scheint — spontan zu heilen. Einen wesentlichen Einfluß der eingeleiteten Therapie konnten wir wenigstens nicht feststellen. Eine bedeutende Erleichterung brachte den Kranken die Bedeckung mit feinen Borsalbenläppchen, die alle 3—4 Std. gewechselt wurden. Wir haben das Leiden bei Männern im mittleren Lebensalter gefunden; es scheint sehr selten zu sein."

Zu dieser Schilderung, welche sich auf 2 Fälle stützte, kann ich 3 Beobachtungen mitteilen, welche dieses Krankheitsbild ergänzen und erweitern.

I. Frau Th. Schm., 77 Jahre, leidet seit vielen Jahren schon an aufgesprungenen Lippen. Ab und zu stärkere Anschwellung und bläuliche Verfärbung besonders der Unter-, aber auch der Oberlippe. Wenn sich die Schuppenfetzen abstoßen, sitzt darunter die stark gerötete und empfindliche Schleimhaut. Seit mehreren Wochen

so starke Anschwellung der Lippen wie noch nie vorher. In den letzten Jahren keine besonderen Krankheiten.

Befund (26. XI. 1921): Pat. ist seit den Kriegsjahren stark unterernährt. Befund siehe Photographie. Die Unterlippe im ganzen stark geschwollen bis nahe an die Mundwinkel heran, ein schmaler Saum beiderseits vor den Mundwinkeln frei. Die Grenze ist hier scharf, und die Schwellung erhebt sich steil und steigt hochebenartig auf, nimmt das Lippenrot ein, schneidet nach außen scharf mit der Grenze des Lippenrots ab, reicht nach innen etwa 1 cm weit auf die Mundschleimhaut und verliert sich hier allmählich ohne deutliche Grenze. Die Unterlippe hängt herab und wird von der Pat. nach außen umgeklappt gehalten, um wegen der schmerzhaften Empfindung möglichst Berührungen mit der Oberlippe und den Zähnen zu vermeiden. Sie bewegt auch beim Sprechen die Lippen möglichst wenig. Der geschwollene Teil ist stark gerötet, bedeckt mit dünnen fetzigen, feuchten Lamellen, welche sich nicht ablösen lassen, dazwischen flache unregelmäßige, kleine und größere, etwas eingesunkene Epitheldefekte mit hochrotem Grund. Einige radiäre Einrisse. Nach innen zu geht das Epithel mit trockenen ausgefressenen, wie ausgefransten, grauweißlichen Ausläufern in die feuchte Schleimhaut allmählich über. Zwischen diesen sieht man stecknadelspitz- und etwas größere trichterförmige, eingesunkene Epitheldefekte. Die Oberlippe zeigt die gleichen Veränderungen im mittleren Teil, welcher rüsselartig vorgebuchtet ist, Grenzen nach den Seiten unscharf, allmählicher Übergang in das gesunde Lippenrot. Auch hier Epithelinseln neben ganz flachen Epitheldefekten. In der Mitte überschreitet die Schwellung nach der äußeren Haut zu etwas das Lippenrot. Die äußere Haut ist hier ödematös, mit einigen stecknadelspitz-stecknadelkopfgroßen Bläschen besetzt, gerötet. Mundschleimhaut ganz frei. Zunge etwas belegt. Zähne nicht sauber (Zahnstein), Pat. kann wegen der Schmerzen Zahnbürste nicht anwenden.



Abb. 1.

Krysolgan 3 mal 0,1 und 3 mal 0,2 intravenös in Abständen von 2—7 Tagen ohne jeden Einfluß. Lippenpomade, Lippenbäder und Umschläge mit verdünnter H_2O_2-Lösung wirken am besten. Allmählich trockner, Schwellung nimmt ab. Drei Monate nach der ersten Krysolgankur Wiederholung: 5 mal 0,2 intravenös in Abständen von 2—5 Tagen. Scheinbar bessere Wirkung. Später nur innere Mittel zum leichten Abführen gebraucht. 26. VI. 1923. Allmähliche Besserung, Schwellung und Empfindlichkeit wesentlich zurückgegangen. Aber noch immer in derselben Ausdehnung das Lippenrot etwas geschwollen, wie von einem grauweißlichen, leicht gefältelten Schleier bedeckt und einigen oberflächlichen radiären Einrissen.

II. Frau Th. H., 44 Jahre. Pat. immer schwächlich und nervös, hat aber keine ernsteren Krankheiten durchgemacht. Familienanamnese o. B. Seit 4 Jahren Ausschlag an der Unterlippe mit dicken Krusten. Wegen schlechter Zähne und Zahnfleischentzündung ist ihr vor 3 Jahren ärztlicherseits geraten worden, sich alle Zähne ausziehen zu lassen. Herbst 1919: WaR. schwach positiv oder fraglich.

Jodkali ohne Erfolg. Nov. 1920 bis Febr. 1921 8 mal Hg-Einspritzungen und 7 mal Neosalvarsan intravenös; Höhensonne, vielerlei Salben usw., alles ohne jede weitere Einwirkung auf die Unterlippe, welche bald besser, bald schlechter war, manchmal Pausen von 4—6 Wochen, in denen nichts Krankhaftes zu sehen war, immer aber Spannungsgefühl und etwas Brennen. Gleichzeitig mit der Erkrankung der Lippe, also vor 4 Jahren, Veränderungen an den Nägeln beider großer Zehen. Schon früher hätte sie an den Daumenkuppen kleine stecknadelkopf- und etwas größere Eiterungen gehabt, welche nach Aufstechen geheilt wären. An den Zehennägeln bildeten sich unter dem Nagelrande stecknadelkopf- und etwas größere gelbliche Stellen, welche vom freien Rand aus erreichbar waren und angeblich nur aus gelblichen krümeligen Massen bestanden. Diese seien verschwunden und in unbestimmten Pausen wieder aufgetreten. Beim ersten Auftreten hätte sie vielleicht etwas Beschwerden, aber keine Schmerzen gehabt. Zur Zeit nichts von diesen Veränderungen. 1900 Heirat, 1901 Frühgeburt im 7. Monat, Kind hat 6 Monate gelebt. 1902 zweite Geburt, Kind $^3/_4$ Jahr alt gestorben. 1903 dritte Geburt, Kind $^3/_4$ Jahr alt gestorben. 1905 vierte Geburt, Kind lebt, ist gesund. 1911 Frühgeburt durch Unterbrechung der Schwangerschaft.



Abb. 2.

Befund 1. III. 1921: Unterlippe fast in ganzer Ausdehnung, nur kurz vor den Mundwinkeln einen schmalen Teil freilassend, bedeckt mit Krusten. Befallen nur das Lippenrot, die Grenze nach der äußeren Haut ganz scharf abgesetzt, nach innen zu schneidet die Veränderung mit der Berührungsstelle der Oberlippe ab. Oberlippe ganz frei. Die gelblich bis schmutzig grauen Krusten in der Mitte etwa $^1/_2$ cm hoch, nach den Seiten zu etwas niedriger, sitzen locker auf, lassen sich leicht ablösen, das Lippenrot darunter nicht glatt, sondern unregelmäßig besetzt mit stecknadelkopfgroßen, etwas größeren und kleineren halbkugelförmigen weichen Granulationen, welche leicht bluten, zum Teil mit fester sitzenden Epithelfetzen. Drüsen am Hals nicht geschwollen. Zahnprothese oben und unten. Alveolarpyorrhöe der erhaltenen Zähne. Siebbeineiterung und jauchiges Kieferhöhlenempyem links. Operation ohne Einfluß auf die Lippe. Menstruation regelmäßig, aber stark; Herzklopfen und Unruhe dabei, in den letzten Jahren stärkere Beschwerden, so daß sie meist eine Woche zu Bett liegen muß. Blutbild: Rote Blutk. 4 540 000, Hämogl. 70%, weiße Blutk. 10 600, Polym. Leukoc. 60%, kleine Lymphoc. 25%, große Lymphoc. 5%, Eosinophile 7%, Übergangsf. 2%, Mastzellen 1%. Urin frei. Pat. macht einen nervösen Eindruck, hat allerlei Beschwerden: Herzklopfen, Schwächezustände, Schmerzen im Rücken, Kurzatmigkeit, Hustenreiz, wenig Eßlust, alle diese Symptome steigern sich zur Zeit der Menstruation derartig, daß Pat. nicht aufhört, davon zu erzählen, ab und zu habe sie auch Fieber. *Innere Untersuchung* (Medizin. Klinik, Prof. Dr. *Bürger*): „Durchleuchtung. Spitzen gedeckt, soweit sichtbar ohne Zeichnung. Hiluszeichnung gegen die Norm wenig vermehrt. Im Hilusbereich beiderseits zahlreiche bis erbsengroße, wenig scharf begrenzte Herde. Periphere Lungen frei. Zwerchfell beiderseits beweglich, die Komplementärräume

freigebend. Glatte Konturen. Herz quergestellt, die Spitze reicht bis in die Mamillarlinie. Gefäßband nicht verbreitert. Platte: L. Spitze nicht ganz frei von Zeichnung. Zeichnung im rechten Herzzwerchfellwinkel vermehrt. In der Mitte des rechten Unterlappens ein hirsekorngroßer, wenig scharf begrenzter Herd. In den übrigen Teilen der Lungen fehlen gröbere Herde. Demnach kein Anhalt für floride tuberkulöse Prozesse. Auch bei der wiederholt vorgenommenen klinischen Untersuchung fehlten katarrhalische Erscheinungen. Der Reizhusten läßt bei abgelenkter Aufmerksamkeit wesentlich nach. Sputum nicht zu erhalten. Ich konnte mich nicht davon überzeugen, daß der Husten auf gegenwärtig spielende krankhafte Prozesse in den Lungen zurückzuführen ist." Larynx (Prof. *Zimmermann*): „Bei Frau H. finde ich als wahrscheinliche Ursache ihres Hustens eine Pharyngitis lateralis mit leichter Rötung und Schwellung der Seitenstränge. Es handelt sich demnach um einen Pharynxreizhusten."

Im zweiten Jahr der Beobachtung stellten sich nach Angaben der Pat. in unregelmäßigen Abständen und in verschiedener Stärke Anfälle ein von starkem Druckgefühl auf der Brust, Herzklopfen, ängstlicher Verstimmung. Die Füße wurden sehr kalt, oft wie abgestorben, die Endglieder aller Finger wurden blau. Ist sehr leicht verstimmbar, wird leicht ängstlich, bekommt bei alltäglichen kleinen Erregungen heftiges Herzklopfen, Ziehen in den Gliedern, hat an Gewicht abgenommen. Deshalb *Aufnahme in die Klinik*: Die Anfälle kommen wiederholt am Tage, setzen plötzlich ein: heftiges Herzklopfen, Angstgefühl, Kopfschmerzen, Puls 160 in der Min., unregelmäßig, aber kräftig, Fingerspitzen fühlen sich sehr kalt an, sind cyanotisch, ebenso die Zehen. Nach 10 Min. Abklingen des Anfalls. Nachmittags Wiederholung des Anfalls in gleicher Form und Stärke. Während des Anfalls sieht man im Capillarmikroskop fast vollständig aufgehobene Zirkulation in den Fingern (Prof. Dr. *Bürger*). Auf Einatmen von Amylnitrit rasches Abklingen, aber eine halbe Stunde später heftige Kopfschmerzen und Erbrechen, auf Baldriantinktur desgleichen. Allmählich während des klinischen Aufenthaltes schwächen sich diese vasomotorischen Krisen ab.

Behandlung: Röntgen örtlich 10 X 1 mm A. F., 6 Wochen später 14 X 3 mm A.-F. ohne besonderen Einfluß. Röntgen der Halsdrüsengegend r. und l. 8 X 3 mm A.-F. in Abständen von 4—6 Wochen 3mal hat keine Wirkung. Terpentin intradermal scheint zeitweise günstig zu wirken. Krysolgan 7mal 0,1 intravenös. Einwirkung vorübergehend sehr deutlich, Rückfall nach einem Monat, spätere Behandlung mit Krysolgan 0,1 intravenös 5mal wirkt gar nicht. Solut. Fowleri ohne besondere Wirkung. Das Bild der Unterlippenveränderung wechselt hin und her während der Behandlung. Nach $1^1/_2$jähriger Beobachtung scheint zuletzt durch die Röntgenbestrahlung der Halsdrüsengegend wieder eine Besserung erreicht zu sein, aber auch dann bleibt der Zustand wechselnd. Dagegen stehen jetzt im Vordergrund zahlreiche subjektive Beschwerden: Schmerzen im Rücken usw., Harndrang (Urin o. B.), Schwäche, geringe Eßlust, Schwellungen an Händen und Füßen (objektiv nihil), Hustenreiz usw. Menses sehr stark (schwimmt in Blut), ganz unregelmäßig, deshalb Röntgen 20 X 4 mm A.-F. auf jedes Ovarium. Daraufhin stellt sich die nächste Menstruation nach 4, dann nach 8 Wochen regelmäßig ein und kommt bis 6 Monate nachher nicht wieder. Inzwischen bessert sich das Allgemeinbefinden allmählich immer mehr und gleichzeitig die Unterlippe. 30. VI. 1923: Fühlt sich zur Zeit subjektiv ganz wohl und hat auch an Gewicht zugenommen. Unterlippenrot in der früheren Ausdehnung noch wie mit einem dünnen grauweißlichen, etwas gefältelten Schleier bedeckt, kaum noch Schwellung, keine Einrisse. *Excision* am 21. V. 1921 aus der Unterlippe auf der Höhe der krankhaften Veränderungen. Alkohol, Paraffin. Die Veränderungen bestehen hauptsächlich in einem papillären und subpapillären dichten Infiltrat aus Lymphocyten und Plasmazellen.

Im einzelnen: Das Epithel gelockert durch Ödem zwischen den Zellen, durchsetzt von Lymphocyten, teilweise so stark, daß die Verbände der Epithelzellen auseinandergesprengt sind oder Epithel abgestoßen ist, an einzelnen Stellen dichter, fibrinöser Belag auf der Oberfläche, sonst Parakeratose von mehreren Zellagen. Papillen zum Teil stark verlängert, teilweise ohne Epitheldecke mit fibrinösem Belag. In diesem Belage kleinste Herde von noch teils deutlich färbbaren, teils ausgelaugten Erythrocyten; Lymphspalten und Gefäße erweitert. In den Lymphocyteninfiltraten finden sich Plasmazellen ziemlich reichlich, dagegen keine polynucleären Leukocyten, elastische Fasern verschwunden, einzeln verstreut Mastzellen auch im tieferen Cutisgewebe. An einer Stelle tiefer Einriß, fast bis ins Fettgewebe reichend, ausgefüllt von einem keilförmigen Erguß, zum Teil noch gut erhaltene Erythrocyten, das Bindegewebe schneidet mit scharfer Begrenzung ab, die Bindegewebsfasern sind gequollen, zahlreiche Fibroblasten, viel Lymphocyten, reichlich Plasmazellen, einzelne polynucleäre Leukocyten, viele protoplasmalose kleine Kerne und Kerntrümmer, elastische Fasern meist gut erhalten.

III. Dr. jur. Friedrich L., 25 Jahre alt; seit 1907 Veränderungen des Lippenrots der Unterlippe, welche zeitweise wegen schmerzhafter Einrisse sehr lästig sind. Es stoßen sich Fetzchen ab, welche er abreißen möchte, das gäbe dann blutende und schmerzhafte Einrisse. Übliche Behandlung mit Pomaden, Salben usw. ändern nichts. Röntgenbestrahlungen 1910 und 1911 mit kleinen Dosen von 1—3 X, wiederholt in Abständen von einigen Wochen, ebenfalls ohne wesentliche Änderung.

Befund am 27. V. 1921: Das Lippenrot der Unterlippe uneben und gefeldert, die etwa stecknadelkopf- bis linsengroßen polygonalen oder rhombischen Felder heben sich etwas heraus und sind mit schleierartigem, grauweißlichem Epithel bedeckt, welches sich nicht ablösen läßt. Zwischen den Feldern einzelne radiär gestellte, ganz oberflächliche Einrisse. Geringe Anschwellung der Unterlippe.

Im Verlauf der Beobachtung bis heute ändert sich das Bild wenig. Juni 1921: Operation eines kalten Abscesses an Rippe rechts, glatte Heilung. Röntgenbestrahlungen der Unterlippe 10 X 4 mm A.-F. 2 mal in Abständen von 2 Wochen änderte wenig oder gar nichts. Wechselndes Verhalten, bald schwillt die Unterlippe etwas mehr an, dann zeigt sich etwas mehr Schuppenbildung, und die Furchenbildung wird etwas deutlicher. Subjektiv nur etwas Spannungsgefühl, ab und zu bilden sich schmerzhafte Einrisse. Nach der Mundschleimhaut zu entstehen öfter mehr oder weniger zahlreiche stecknadelspitz- bis stecknadelkopfgroße grübchenartige Epitheldefekte. Krysolganeinspritzungen in Abständen von etwa 1 Woche 11 mal 0,05—0,2 g beeinflussen das Krankheitsbild so, daß ein Stillstand eintrat. Nach 1 Jahr Krysolgan 4 mal 0,1 g, $^1/_2$ Jahr später keine Rückfälle.

Die Fälle 1 und 2 sind nach *Mikulicz-Kümmel* ohne weiteres als Cheilitis exfoliativa aufzufassen. Differentialdiagnostisch käme höchstens Lupus erythematodes in Frage, und zwar wegen der trichterförmigen eingesunkenen Epitheldefekte, welche sogar auch bei Fall 3 vorhanden waren, wegen des ungemein chronischen Verlaufs und wegen der Unzulänglichkeit jeder Behandlung, denn in keinem Fall wurde wirkliche Heilung erreicht. Es blieb aber auch nach jahrelanger Beobachtung jede Art von Atrophie aus, ferner sprachen auch die histologischen Veränderungen im Fall 2 nicht dafür. Eigenartig wäre auch, daß an anderen Körperstellen Erythematodesherde auch in jahrelanger Beobachtung nicht auftreten. Es ist also diese Diagnose abzulehnen. Ätiologisch ergeben sich vielleicht insofern Zusammenhänge, als in

Fall 2 die Ovarialstörungen auf die Lippenerkrankung Einfluß gehabt zu haben scheinen, und im Fall 3 könnte man die chronische Tuberkulose in Beziehung stellen. Aber die eigentliche Ursache sind sie wohl auch nicht, denn im Fall 2 bessert sich zwar mit den Ovarialstörungen die Lippe, heilt aber nicht aus, und im Fall 3 ist nach glatter Ausheilung des Rippenabscesses der Zustand an der Lippe unverändert geblieben. Im Fall 1 waren auch anamnestisch nicht die geringsten Störungen oder Krankheitserscheinungen irgendwelcher Art ausfindig zu machen.

Den Fall 3 habe ich angefügt, weil ich glaube, daß er auch dazu gehört, denn Fall 1 und 2 sehen jetzt fast genau so aus, wo die akuten exsudativen Erscheinungen zurückgegangen sind. Überhaupt möchte ich auf Grund anderer Beobachtungen annehmen, daß manche Fälle von sog. aufgesprungenen Lippen ebenfalls hier einzureihen sind, denn das „Aufspringen“ ist oft nur die Folge von chronischen Entzündungen des Lippenrots, welche meist viele Jahre bestehen bleiben. Fälle dieser Art habe ich mehrfach jahrelang beobachtet.

Demnach wäre also die „Cheilitis exfoliativa“ gar nicht so selten, sondern nur der akute exsudative Zustand dieser chronisch-infiltrativen Veränderung des Lippenrots.

(Aus der Klinik für Haut- und Geschlechtskrankheiten der Medizinischen Akademie zu Düsseldorf [Direktor: Prof. Dr. *Stern*].)

Beitrag zur Frage der Syringome.

Von

Dr. Evening,

Oberarzt.

Mit 4 Textabbildungen.

(*Eingegangen am 26. September 1923.*)

Die alte Streitfrage nach der Ätiologie der erstmalig von *Kaposi* und *Biesiadecki* beschriebenen und mit dem Namen *Lymphangioma tuberosum multiplex* belegten Erkrankung der Haut ist noch immer nicht restlos erledigt. Noch in der neueren Literatur wurden darüber zwei grundverschiedene Ansichten vertreten, einerseits von *Oestreich* und *Saalfeld*, andererseits von *Schwalb*, ferner *Naegeli*. Es dürfte daher angezeigt sein, jeden Fall, der geeignet ist, hier weitere Klärung herbeizuführen, zu veröffentlichen.

Ich hatte vor kurzem Gelegenheit, einen Fall zu beobachten, der meinem Chef schon vor Jahren bekannt war. Aus der Anamnese ist folgendes zu berichten:

Patient stammt aus gesunder Familie, Eltern und Geschwister leben. Von Kinderkrankheiten hat Pat. nur Masern überstanden. Im Alter von 15 Jahren Mumps, auch ist der rechte Hoden damals geschwollen gewesen. Im Alter von 16 Jahren bemerkte Pat. zufällig beim Baden, daß sein Körper mit kleinen, roten Knötchen bedeckt war. Dieselben machten ihm keinerlei Beschwerden, nahmen aber an Zahl derart zu, daß sich Pat. veranlaßt sah, die Klinik aufzusuchen. Er ist hier damals mit Röntgenbestrahlungen behandelt worden. Wie Pat. angibt, sind die Knötchen daraufhin fast ganz verschwunden. Da jedoch in den letzten Jahren erneut an andern Stellen solche Herde aufgetreten sind, suchte Pat. erneut die Klinik auf. Ich konnte folgenden Befund erheben:

Mittelgroßer, kräftig gebauter Mann im mittleren Alter mit gesunden, inneren Organen. Blutbefund normal. Das Gesicht ist frei.

Auf der Vorderseite des Stammes von der Claviculargegend abwärts bis in die Inguinalbeugen findet sich eine große Anzahl etwa linsengroßer, deutlich erhabener Knötchen von rotbrauner Farbe. Am größten sind die Knötchen auf den Claviculae, etwas unterhalb derselben und in der Fossa jugularis. Am zahlreichsten stehen dieselben zwischen Axillar- und Mamillargegend. Eine bestimmte Anordnung etwa in Gruppen ist nicht vorhanden. Die Knötchen gehen ohne scharfe Grenze in die normale Haut über und sind beim Aufheben einer Hautfalte deutlich als feste in der Haut gelegene Knötchen fühlbar. Bei Glasdruck erscheinen sie gelblichbraun.

nehmen aber sofort nach Nachlassen des Druckes den mehr roten Farbenton wieder an.

Zur Diagnose wurden mehrere Knötchen excidiert. Der mikroskopische Befund ist folgender:

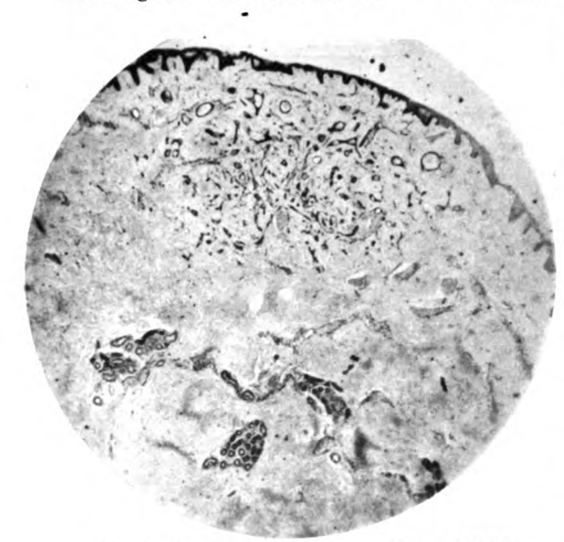


Abb. 1. Schwache Vergrößerung. Übersichtsbild.

Bei schwacher Vergrößerung (Übersicht, Abb. 1) sieht man im mittleren Corium eine Veränderung, die sich in der Hauptsache in der Anwesenheit einer großen Zahl von Cysten und Zellsträngen dokumentiert. Die Zellstränge hängen zum Teil mit den Cysten zusammen, zum Teil liegen sie frei im Bindegewebe und verlaufen nach den verschiedenen Richtungen, teils senkrecht, teils schräg, teils horizontal. An einzelnen Cysten sieht man mehrere Ausläufer nach 3—4 Richtungen hin. Verschiebt man dasselbe Präparat nach unten, so sieht man an der Grenze zwischen Cutis und Subcutis Schweißdrüsenknäuel liegen, die neben einer auffallenden Vermehrung (dieser Befund weicht ab von dem früherer Beobachter) schon bei schwacher Vergrößerung insofern Veränderungen aufweisen, als sich neben stark gewundenen, mehrere verkümmerte, gerade gestreckte Knäuelstücke finden (Abb. 2).

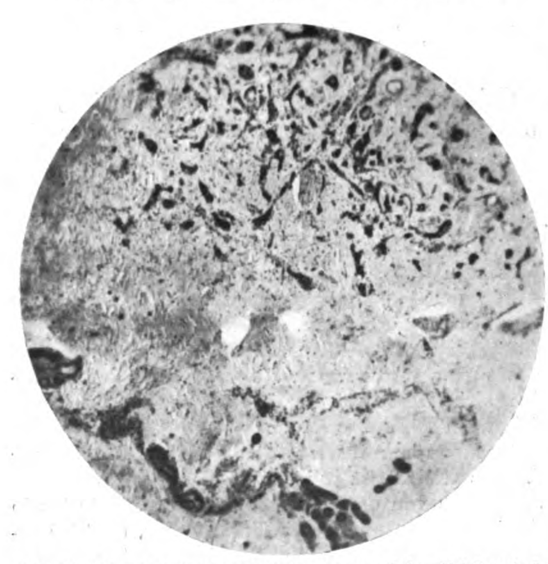


Abb. 2. T-förmiger Drüsenausführungsgang. Schweißdrüsenknäuel.

Außerdem zeigt die Abb. 2 in der Nähe der Schweißdrüsen einen T-förmigen Zellstrang, der, bei starker Vergrößerung betrachtet, ein Lumen aufweist, also als Drüsenausführungsgang anzusprechen ist.

In der Abb. 3 ist ein Gang zu sehen, der von einem wie oben beschriebenen Schweißdrüsenknäuel ausgeht und mit dem Tumorgewebe in Verbindung steht. Eine direkte Verbindung von Schweißdrüsenausführungsgängen mit den Cysten oder Strängen konnte ich in keinem unserer Präparate nachweisen.

Betrachten wir die Präparate bei starker Vergrößerung (so sehen wir zunächst, daß die Cysten aus soliden Zellhaufen hervorgehen, durch Degenerationsprozesse im Innern der Zellhaufen. Die Cysten sind zum Teil vollkommen leer, zum Teil angefüllt mit einer strukturlosen Masse, die die Cyste jedoch in keinem Falle ganz ausfüllt. In einigen Cysten finden sich deutlich abgrenzbare Zellen, deren Protoplasma ganz schwach gefärbt ist, während der runde Kern deutlich hervortritt. Nach außenhin werden die Cysten begrenzt von einer oder mehreren Lagen von Zellen mit gut sichtbarem Kern. Bei den mehrreihigen ist die innerste Zelllage nicht verschmälert, sondern läßt deutlich Protoplasma und Zellkern unterscheiden. Die äußeren Zellen dagegen erscheinen plattgedrückt und umgeben konzentrisch die Cyste. Der Kern ist in diesen Zellen nicht rund, sondern spindelförmig. Bei einzelnen dieser mehrreihig begrenzten Cysten sind diese so glatt dem Bindegewebe gegenüber abgegrenzt, daß man versucht ist, von einer eigenen Membran zu sprechen. Bei der außerordentlich großen Zahl von Zellen ist dieser Befund jedoch nur vereinzelt zu erheben. Die meisten Cysten sind mehr oder weniger unregelmäßig begrenzt, in das Innere springen hier und da einzelne Zellen vor.

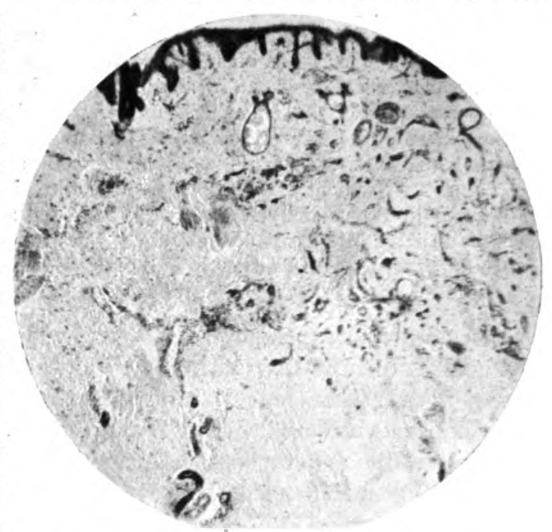


Abb. 3. Starke Vergrößerung. Schweißdrüsenausführungsgang, der mit Tumor in Verbindung steht.

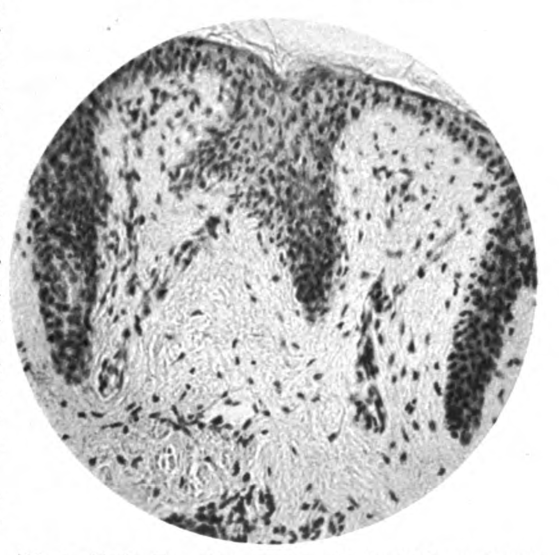


Abb. 4. Starke Vergrößerung. Vom Deckepithel ausgehende ungewöhnlich lange Zapfen. In einem Zapfen beginnende Cystenbildung.

Die Stränge werden gebildet von Zellen, die teilweise runde, teilweise spindelige, langgestreckte Kerne aufweisen. Eine wie oben für einzelne Cysten beschriebene Membrana-propria-ähnliche Begrenzung konnte ich in meinen Präparaten bei den Zellsträngen nicht feststellen.

Das umgebende Bindegewebe ist insofern verändert, als die Fasern teilweise

aus ihrer Richtung verdrängt und zusammengedrückt erscheinen. Kleinere Zellinfiltrate finden sich bis zwischen die Epithelzapfen hinauf hier und da im Bindegewebe verstreut. An den Gefäßen waren, mit Ausnahme von geringen perivasculären Infiltraten, keine besonderen Veränderungen zu beobachten.

Auffällig dagegen ist in allen Präparaten eine deutliche Verbreitung der Epidermis, von der außergewöhnlich lange Zapfen in das Bindegewebe vorragen, denen von unten die teils soliden, teils scheinbar luminösen Stränge entgegenragen. An einzelnen Epithelleisten sieht man bei starker Vergrößerung, daß dieselben nach unten keine Begrenzung aufweisen, es fehlt ihnen die aus senkrecht stehenden Zellen bestehende Basalschicht. Diese Epithelleisten vereinigen sich an einzelnen Stellen, Hohlräume zwischen sich bildend. In der Abb. 4 sieht man solche Zapfen, die ebenfalls in ihrer Mitte einen Hohlraum (Cyste) aufweisen.

Zu bemerken wäre ferner noch, daß die Cysten häufig in der Nähe von Haarbälgen und Talgdrüsen liegen, an einer Stelle lag eine Cyste direkt einer Talgdrüse an.

Sowohl der makroskopische als auch vor allem der mikroskopische Befund läßt die Diagnose auf eine Geschwulst stellen, die mit der von *Kaposi* und anderen beschriebenen identisch zu sein scheint.

Es hieße den Verhältnissen Zwang antun, wollte ich aus unseren Präparaten die endotheliome Abstammung der Cysten nachweisen. An den Gefäßen finden sich keinerlei Veränderungen, dagegen zeigt die Epidermis abnormen Bau, ebenfalls, wenn auch geringere Veränderungen sind an den Schweißdrüsen zu finden.

Einen Zusammenhang mit einem Schweißdrüsenausführungsgang läßt Abb. 3 mit Sicherheit vermuten. Auf diese Tatsache möchte ich jedoch weniger Gewicht legen. Nehmen wir als richtig an, daß die Cysten mit normalen Schweißdrüsenausführungsgängen in Verbindung stehen, wie dies z. B. von *Winkler* angenommen wird, und wie dies auch das Auffinden Kolloid enthaltender Cysten durch *Blaschko* und *Neumann*, vorausgesetzt, daß es sich wirklich um Kolloid handelte, höchstwahrscheinlich geworden ist, so muß man sich doch wundern, daß weder Cysten noch Stränge eine Membrana propria aufweisen. Bekanntlich führen die Anhänger der Endothelableitung dieses Fehlen der Membrana propria, das allgemein anerkannt ist (nur *Gans* konnte in seinen Präparaten von einer bindegewebigen Membrana propria sprechen), als ein Argument für ihre Ansicht an und auch wohl nicht ganz mit Unrecht, es sei denn, man würde mit *Neumann* sagen, „daß hieraus nur auf eine Verschiedenheit des Ursprungsherdes (embryonaler Drüsengang), nicht aber auf eine Verschiedenheit der Krankheit selbst gefolgert werden kann", und damit zugeben, daß es sich tatsächlich nicht um normale, sondern um sogenannte „verunglückte" Anlagen handelt. Es ist bereits mehrfach, zuletzt von *Stümpke*, die Vermutung ausgesprochen worden, daß die Geschwulstzellen vom *Deckepithel* stammen. Er selbst hat, wie das *Gassmann* schon vorher beobachtete, eine Cyste innerhalb des Deckepithels gesehen und daher angenommen, „daß derartige Epidermiszapfen resp. -nester auch in die tieferen Teile der Cutis eindringen und hier cy-

stisch entarten können". Das Verhalten der Epidermis ist meiner Meinung nach überhaupt von den Untersuchern scheinbar viel zu wenig beachtet worden. Tatsache ist, und das ist auch an unseren Präparaten einwandfrei festzustellen, daß von der Epidermis aus ungewöhnlich lange Zapfen in die Cutis vordringen und zum Teil untereinander verwachsen, so ganze Nester bildend. Vor allem zeigen diese Zapfen Proliferation nach unten, und man hat den Eindruck, daß sie in Wirklichkeit weiter hinabreichen oder hinabgereicht haben. Daß man nur äußerst selten einen Zusammenhang der Cysten und Zellstränge mit dem Deckepithel zu Gesicht bekommt, kann darauf zurückgeführt werden, daß in dem Stadium, in dem die Tumoren zur Untersuchung gelangen, die Stränge bereits den Zusammenhang verloren haben, sich bereits in einem Stadium der Degeneration befinden, was sich in der Bildung von Cysten, die sich ja nach allgemeiner Auffassung aus den Strängen bilden, ja auch deutlich dokumentiert, eine Begründung, die mit ebensoviel Berechtigung auch für das seltene Auffinden von Zusammenhängen der Cysten mit Schweißdrüsenausführungsgängen von einem Teil der Autoren angegeben ist. Die Theorie von der Abstammung vom Deckepithel hat übrigens in den letzten Jahren eine neue Stütze erfahren in den Veröffentlichungen *Krompechers*, der nachweist, daß die fertige Epidermis außer Cysten und Zapfen, Talgdrüsen oder solchen ähnliche Gebilde hervorbringen kann, was übrigens auch von *Ricker* und *Schwalb* anerkannt ist. *Krompecher* ist dann sogar noch weiter gegangen, indem er erklärte, daß die Epidermis auch schweißdrüsenähnliche Gebilde erzeugen kann. Letzteres wurde jedoch von *Ricker* entschieden abgelehnt. Auf diese Streitfrage näher einzugehen, erübrigt sich. Hier interessiert nur die Tatsache, daß die Epidermis imstande ist, Leisten und Zapfen und drüsenähnliche Gebilde hervorzubringen. Daß diese dann cystisch entarten können, ist ebenso klar. Ich neige deshalb der Ansicht zu, daß die Geschwulstzellen vom Deckepithel abstammen, welches zu irgendeiner Zeit im intra- oder extrauterinen Leben eine Überproduktion von Zellen hervorbringt, die sich auch differenzieren, jedoch bald zur Degeneration neigen. Damit würde auch ein Zusammenhang mit Schweißdrüsenausführungsgängen, natürlich nur mit „verunglückten" Anlagen solcher in Einklang zu bringen sein. Das Primäre wäre aber stets die Abstammung vom Deckepithel.

Striae cutis distensae und Hypophysentumor.

Von

Dr. Alfred Hermstein.

(Aus der Privatklinik Prof. Dr. *L. Fraenkel*, Breslau.)

(*Eingegangen am 6. Oktober 1923.*)

Die pathologische Anatomie der Striae und ihre klinische Bedeutung sind zur Genüge bekannt. Durchaus nicht aber ihre Ätiologie und Pathogenese. Während einerseits der Hauptwert auf mechanische Dehnungsfaktoren gelegt wird (*Schultze, de Vinay, Sfameni, Loebel*), werden andererseits die mechanischen Theorien abgelehnt oder als ungenügend angesehen. Einmal geht das Auftreten von Striae durchaus nicht parallel mit dem Spannungszustand der Haut und fehlt oft gerade bei stärkster Ausdehnung des Leibes, andererseits treten sie bei den verschiedensten Erkrankungen, beim Fehlen jeglicher Spannungsbelastung auf. Es müssen demnach bei der Striabildung andere Momente von ursächlicher Bedeutung sein, Vorgänge entzündlicher, trophoneurotischer oder innersekretorischer Art. Ohne auf die zahlreich erschienene Literatur näher eingehen zu wollen, berichte ich über eine Beobachtung, die analog den Fällen von *Singer, Volk, Brünauer* deutliche Beziehungen zwischen Striae und Störung der inneren Sekretion erkennen läßt.

17jährige Virgo mit 1 jähriger Menopause. Menarche mit 14 Jahren, Menses 1 Jahr lang normal, unter immer größeren Intervallen in den jetzigen Status übergehend. Vor $1^1/_2$ Jahren plötzliches Dickwerden des Gesichtes mit Sehstörungen, die sich wieder gaben. Seit einigen Wochen bestehen zunehmende Kopfschmerzen. Status praesens: Infantiles inneres Genitale mit nicht palpablen Ovarien. Mammae und Pubes normal entwickelt. Gesicht gesundrot, dick, prall, von derber sklerodermieartiger Konsistenz. Virile Behaarung an Oberlippe und Rücken. Leichte Protrusio bulborum, Augenbefund normal. Auffallend sind die ausgedehnten Striae an beiden Oberschenkeln, wo sie teils quer-, teils längsgestellt eine Breite bis zu 2cm erreichen, dabei sind die Schenkel eher mager zu nennen dem gut genährten Rumpfe gegenüber, wo die Schnürfurche der Unterkleider, besonders am Rücken, aus einer fast durchgehenden typischen Stria besteht. An beiden Händen, die wie die unteren Extremitäten leicht cyanotisch sind, reichliche Warzenbildung. Die Haut an Oberschenkeln und Oberarmen, besonders an der Streckseite, fühlt sich rauh an und ist von derber Konsistenz. Urin —, WaR. —, Riva-Rocci 150. Röntgenphotogramm des Schädels läßt Hypophysentumor an der deutlich ausgesprochenen Exkavation der Sella turcica erkennen. Die mikroskopische Untersuchung eines Striastückchens

aus dem Oberschenkel zeigt das übliche Bild der verstrichenen Papillen und fast völliges Fehlen des elastischen Netzes, dessen durchrissene Fasern knäuelförmig an den Rändern liegen.

Versucht man den Kausalnexus dieser Erscheinungen zu eruieren, so ist zunächst sicher, daß die Striabildung bei dem Fehlen einer wirksamen mechanischen oder entzündlichen Komponente der Ausdruck einer endokrinen Stoffwechselstörung sein muß, sich manifestierend in dem pathologischen Ovarien-Hypophysenbefund, wobei die Hypoplasie resp. -funktion der Ovarien das sekundäre Moment darstellt, während dem Hypophysentumor die primäre Rolle zukommt. Der unterfunktionierende Eierstock übt nur einen geringfügigen Einfluß auf den Allgemeinorganismus aus und hemmt die Funktion der anderen großen Blutdrüsen in geringem Maße, andererseits bedingt jede Störung dieser, gleichgültig ob nach der Plus- oder Minusseite, eine schwere Beeinträchtigung der Ovartätigkeit *(Fraenkel)*. Insofern scheint der Einfluß der dysfunktionierenden Geschlechtsdrüsen, wie er von *Thimme*, *Schrammek*, *Holder* usw. mit atrophischen Veränderungen der Haut in Kausalnexus gebracht wird, gegenüber einer pluriglandulären Gleichgewichtsstörung überschätzt zu werden. Die Dysfunktion der Hypophyse, ihres Vorder- wie Hinterlappens, mit ihren schweren Hemmungen des Genitales ist bekannt; die 1 Jahr lang normal funktionierende Korrelation Ovar: Hypophyse ist auch hier durch Veränderungen der letzteren gestört worden. Welcher Art sie sind, zeigt Klinik und Experiment. Es hat sich gezeigt, daß Tumoren des Vorderlappens mit der Akromegalie in engstem Zusammenhang stehen, die dystroph-adipösen Störungen mit Hypoplasie des Genitales und trophischen Hautaffektionen durch Erkrankungen der Neurohypophyse ausgelöst werden. *Goetsch*, *Cushing*, *Jakobsohn* erklären erstere durch Erhöhung der Assimilationsgrenze für Zucker, die durch Kohlenhydratspeicherung und Umwandlung in Fett zur allgemeinen Adipositas führen kann, nach *Fischer* ruft geringer Druck auf den Hinterlappen Genitalstörung, stärkere Fettsucht hervor. Ungeklärter ist der Zusammenhang der Hypophyse mit den Hautveränderungen. *Adler* und *Singer* konnten bei der konstitutionellen Fettsucht im Gegensatz zur sog. Mastfettsucht sehr häufig atrophische Hautveränderungen konstatieren. Bei Dystrophikerinnen beobachtet man sehr häufig, worauf *L. Fraenkel* besonders hinweist, Eigentümlichkeiten der Haut, wie man sie bei anderen Genitalaffektionen nicht findet. Die Epidermis, speziell an den Streckseiten der Extremitäten, ist im Gegensatz zu der dem Weibe eigenen Zartheit, rauh reibeisenartig, an den Begriff der Gänsehaut erinnernd, das Unterhautfettgewebe meist gut entwickelt, von derber, wenig elastischer Konsistenz, die nicht als gewöhnlicher Pannus adiposus bezeichnet werden kann, sondern mehr an skleroderm-myxödema-

töse Bilder denken läßt. Handelt es sich dabei auch nicht um ausgesprochene Krankheitstypen dieser Art, so weisen sie doch bereits auf Störungen endokriner Natur hin, wie sie bei Myxödem und Sklerodermie bekannt sind. *Singer* setzt letztere in Verwandtschaft mit *Basedow*, Veränderungen der Schilddrüse wurden dabei auch von *Hekken*, *Beer*, *Ditisheim* usw. beobachtet. Beim Myxödem ist die Beteiligung der Thyreoidea sichergestellt, Beobachtungen, die darauf hinweisen, daß auch in unserem Falle die Degeneration der elastischen Cutiselemente primär von einer Dysfunktion der Hypophyse: Thyreoidea: Nebenniere ausgelöst worden ist und die oben erwähnten Hautveränderungen der Dystrophen weniger an den Hypozustand des Genitales (Ovar) als an eine übergeordnete thyreotoxische Wirkung gebunden sind. In gleichem Sinne wird auch die in unserem Falle beobachtete Akrocyanose der Extremitäten zu beurteilen sein, die *Marannón* primär mit Hypogenitalismus in Zusammenhang bringt. Auch hier dürften vasomotorische Störungen von der Thyreoidea her, kombiniert mit einer Hyperfunktion der Nebennierenrinde, erkennbar an dem erhöhten Blutdruck und der Behaarungsanomalie, die Hauptrolle spielen.

Fassen wir zusammen, so sehen wir, wie bisher noch nicht beobachtet worden ist, eine trophische Hauterkrankung und das Auftreten von Striae als Wirkung einer innersekretorischen Noxe, ausgehend von einem Tumor der Neurohypophyse unter sichtbarer Verschiebung ihres Gleichgewichtes zu Schilddrüse, Nebenniere und Ovar, wobei den abnorm gebildeten und veränderten Hormonprodukten die wesentliche Rolle eines das Elastin schädigenden Toxins, nach *Jadassohn* Autotoxins, zukommt und die mechanischen Insulte nur auslösenden Charakters sein dürften. Auf das Vorhandensein eines auch den allgemeinen Organismus sonst schwer schädigenden Toxins weist auch der progrediente Verlauf der Erkrankung hin, dem die Patientin nach kurzer Zeit erlegen ist. Eine weitere Beobachtung des Falles war leider wie die Autopsie nicht möglich.

Untersuchungen über nicht venerische Gewebsveränderungen am äußeren Genitale des Weibes.

VI.[1]) Über die „Papillae genitales" des Weibes. Beitrag zur Kenntnis des weiblichen Wollustapparates.

Von

Privatdozent Dr. B. Lipschütz.

Mit 4 Textabbildungen.

(Eingegangen am 6. August 1923.)

Im Rahmen meiner „Untersuchungen über Veränderungen nicht venerischer Natur am äußeren Genitale des Weibes" beabsichtige ich an dieser Stelle, bisher noch kaum näher gewürdigte Einzelheiten über den Bau und über die Funktion der kleinen Schamlippen ausführlich zu beschreiben, auf die ich in den letzten Jahren besonders aufmerksam geworden bin. Den Anlaß zum Studium der hier mitzuteilenden anatomisch-physiologischen Fragen hatte mir die während des Krieges bestandene Möglichkeit, ein großes venerologisches Material systematisch zu untersuchen, geboten, wobei ich Befunde notierte, die mir in früheren Jahren fast entgangen waren. Gleich bei der ersten Untersuchungsreihe hatte ich durch klinische Beobachtungen und histologische Befunde den Eindruck gewonnen, daß es sich bei den weiter unten zu beschreibenden Gebilden um *ein der Vermittlung geschlechtlicher Sinneseindrücke dienendes Organ handeln dürfte.* Angeregt durch das letzterem zukommende Interesse in anatomischer und physiologischer Hinsicht habe ich es dann unternommen, das Studium der Gebilde auf breiter Basis auszuführen, wozu mir auch reichliches Sektionsmaterial die erwünschte Arbeitsmöglichkeit verschaffte.

Diese Untersuchungen konnte ich zwar bis zu einem gewissen Abschluß bringen; sie enthalten aber immerhin noch Lücken, nachdem äußere Verhältnisse die Ausarbeitung einzelner Detailfragen erschwerten oder gar verhinderten. Wie schon *Schaudinn* ausführt, bietet aber gerade der Umstand, daß wir in der Regel nicht imstande sind, Untersuchungen über ein Arbeitsthema restlos zum vollständigen Abschluß zu führen, wieder neue Anregung zu fortgesetzten Studien und liefert

[1]) Siehe die Mitteilungen I—V im Arch. f. Dermatol. u. Syphilis 1920 u. 1921.

daher — ich möchte sagen — ein Ferment für weitere wissenschaftliche Arbeit.

Unterzieht man bei geschlechtsreifen Mädchen und Frauen die Innenfläche der kleinen Schamlippen einer genauen Untersuchung, so gelingt es in der Mehrzahl der Fälle mühelos, innerhalb einer *streng begrenzten* Zone das Vorhandensein verschieden stark ausgebildeter papillärer Erhabenheiten nachzuweisen, die zuweilen eine gewisse Ähnlichkeit mit den Papillae fungiformes der Zungenschleimhaut besitzen. Sowohl der Sitz und die gegenseitige Anordnung dieser kleinen Excrescenzen als auch zahlreiche im Laufe der Untersuchungen festgestellte Eigenschaften derselben, wie z. B. *ihr Auftreten in der Pubertät, ihr erektiler Bau,* ihr großer *Reichtum an Nervenendkörperchen* usw. mußten die Annahme nahelegen, daß es sich bei diesen bisher fast gar nicht oder nur stiefmütterlich studierten Gebilden um Formationen handeln dürfte, die mit der Vermittlung von Wollustempfindungen beim Geschlechtsakt in Verbindung stehen. Ich habe sie daher als „Wollustpapillen“ oder „Geschlechtspapillen“, „Papillae genitales“ bezeichnet und in ihrer Gesamtheit als *Sinnes-* oder *Wollustorgan* gedeutet. Das gesetzmäßig streng begrenzte Gebiet, auf dem sie sich vorfinden, habe ich mit dem Namen „Papillarzone“ belegt. Sie erscheint individuell und je nach dem Alter der Frauen verschieden stark ausgebildet.

Meine über die „Geschlechtspapillen“ ausgeführten, zahlreichen Untersuchungen umfassen neben der eingehenden Schilderung ihrer Klinik sowie ihres histologischen Substrates vor allem die Frage ihrer *entwicklungsgeschichtlichen* Entstehung und versuchen ferner, ihrer Ausbildung in der Tierreihe auf *vergleichend-anatomischer* Grundlage nachzuforschen.

In den Lehr- und Handbüchern der Anatomie und Physiologie habe ich Untersuchungen über die kleinen Schamlippen des Weibes im Sinne der in dieser Arbeit zu machenden Ausführungen vermißt. Aber auch von Venerologen und Gynäkologen wurde, mit wenigen Ausnahmen, den „Geschlechtspapillen“ keine Beachtung geschenkt. Nur hier und da findet man zerstreut vereinzelte Bemerkungen, zum Teil in recht kurzer und unklarer Form. So erwähnt *J. Neumann* Wärzchen, die an der Innen- und Außenfläche der kleinen Schamlippen zuweilen vorkommen, und *Bergh,* der sich mit dem speziellen Studium des äußeren Genitales bei einer sehr großen Anzahl von Frauen (meist Prostituierten) beschäftigt hat, macht zwar etwas genauere Daten über die hier beschriebenen „Geschlechtspapillen“, ohne aber ihr Wesen zu erfassen. *Bergh* schreibt: „Wenn die Nymphen groß sind und vor den großen Labien hervorragen, zeigen ihre Seiten oft schwache Runzeln, meistens der Länge nach, seltener und dann besonders an dem vorderen Teile der Innenseite quer verlaufend. Fast immer aber zeigt die Innenseite einen ausgeprägten Unterschied zwischen einer inneren, glatten, schleimhautartigen, mitunter gleichsam seidenartigen Partie und einer äußeren, mehr hautartigen, mehr rauhen Partie. Die Grenze zwischen diesen Partien wird oft von einer schwach hervortretenden Leiste gebildet, die mitunter ganz kleine Zacken zeigt, die bis

zur Verwechslung akuminierte und filiforme Kondylome vortäuschen können. Viel seltener zeigt sich die innere Partie von fast derselben Beschaffenheit wie die äußere, auch mit entwickelten vortretenden cutanen Papillen versehen, die sich noch auf das Hymen fortsetzen können, wie bei dem von *Dohrn* beschriebenen Hymen fimbriatus."

Bergh erwähnt ferner ein dichtes Venennetz, das den Nymphen eine gewisse Ähnlichkeit mit erektilem, kavernösem Gewebe verleiht. Sie zeigen ein wohlentwickeltes, nach einwärts gegen den Hymen an Stärke abnehmendes Papillarlager, Talgdrüsen, Vater-Pacinische Körper, Krausesche Endkolben und Wagner-Meissnersche Körper, dagegen keine Schleimdrüsen. Der Autor berichtet nicht über selbst ausgeführte Untersuchungen, sondern begnügt sich, bloß die Ergebnisse einzelner Autoren zu zitieren, die, wie z. B. *Carrard*, Endkörper im kleinen Labium nachgewiesen haben. Wie aber die Einsichtnahme in die Originalarbeit zeigt, hat *Carrard* die „Geschlechtspapillen" überhaupt nicht gesehen, auch beziehen sich seine Angaben auf bloß 2 durch Operation gewonnene hypertrophische, also nicht normale kleine Labien. Auch *Bergh* hat die Bedeutung der „Geschlechtspapillen" nicht erfaßt, wie überhaupt die gegebene Beschreibung sehr vage ist.

Was den von *Bergh* zitierten *Dohrn*schen Fall von Hymen fimbriatus und die von letzterem Autor zitierten Fälle von *Luschka, Hofmann* und *Winckel* betrifft, so wäre eine nochmalige Durcharbeitung des Materiales in anatomischer und histologischer Beziehung notwendig, um ihre eventuelle Zugehörigkeit zu den in dieser Arbeit geschilderten „Geschlechtspapillen" nachzuweisen. Im *Dohrn*schen Fall erschienen die Wucherungen am Rande und auf den Flächen des Hymens bis über die kleinen Labien derart konfiguriert, daß ihre Unterscheidung von spitzen Kondylomen *Winckel* für unmöglich hielt. Der *Dohrn*sche Fall stellt jedenfalls ein Unikum dar, während sich meine Untersuchungen mit außerordentlich häufig vorkommenden Gebilden der kleinen Schamlippen beschäftigen.

An dieser Stelle seien auch die Untersuchungen *J. Löwys* erwähnt, der den komplizierten Bau des Rete Malpighi der Haut der männlichen und weiblichen Geschlechtsorgane studiert und für die kleinen Schamlippen einen ganz eigenartigen und charakteristischen Aufbau ihres Leistensystems nachgewiesen hat, der für diesen Hautbezirk als typisch gelten darf. Da sich *Löwy* aber nur einer einseitigen, für seine Untersuchungen allerdings vollkommen zweckentsprechenden Methode bedient hat (Verfahren von *Philippson* zur Herstellung von Flächenbildern der Oberhaut und der Lederhaut: Trennung der Epidermis von der Cutis durch Einlegen in $^1/_3$ proz. Essigsäure), so hat er die „Papillarzone" übersehen.

Der Autor schreibt: „Am Praeputium, am Sulcus coronarius, der Corona glandis und den kleinen Labien werden die Papillen zahlreicher, stehen dichtgedrängt nebeneinander, eigenartig in ihrer Form; sie gleichen teils Zotten, teils einfachen und zusammengesetzten Warzen, teils Kolben usw."

Diese eigenartigen anatomischen Verhältnisse sind nach *Löwy* von großer praktischer Bedeutung. „Denn die Papillen sind die Hauptträger der nervösen Endapparate der Haut, und mit einer größeren Anzahl und einem komplizierten Bau der Papillen muß a priori ein entsprechender Reichtum der nervösen Endorgane einhergehen, was auch der Fall ist." Zu dieser Annahme gelangt der Autor aber ausschließlich auf Grund theoretischer Reflexionen, da sich in seiner Arbeit nirgends Angaben über vorgenommene Untersuchungen über das Verhalten der nervösen Endorgane an den betreffenden Hautpartien vorfinden. Auch beachte man die von *Löwy* im allgemein-histologischen Sinn gebrauchte Bezeichnung „Papillen" (oder besser gesagt: „Coriumpapillen") im Gegensatz zu der von mir beschriebenen und im *morphologischen* Sinn (also gleich den Papillae filiformes und fungiformes der Zungenschleimhaut) gebrauchten Benennung „Geschlechtspapillen".

Infolge dieser spärlichen und unklaren Befunde in der Literatur ergab sich die lohnende Aufgabe, eingehende Untersuchungen über die „Geschlechtspapillen“ in *anatomischer* und *physiologischer* Hinsicht vorzunehmen und derart die Lehre von einem Körperteil zu fördern, von dem *Louis Bolk* anläßlich ausgedehnter Studien über das äußere Genitale der Affen geschrieben hatte, „sie (die kleinen Labien) seien indifferente Bildungen ohne bestimmte Funktion“.

Wenn ich nunmehr zur eingehenden Beschreibung der *anatomischen* Bilder übergehe, so erscheint es notwendig, in Kürze die *Technik der Untersuchung* zu besprechen, sowie einige allgemeine Bemerkungen über die anatomisch-topographische Orientierung zu machen.

Namentlich in technischer Hinsicht muß in jedem Fall genau vorgegangen werden, falls man, hauptsächlich bei zarter Ausbildung der „Geschlechtspapillen“, nicht Gefahr laufen will, sie ganz zu übersehen. Man zieht die kleinen Labien auseinander, entfaltet sie möglichst vollständig und gelangt hierdurch zu einer genauen Betrachtung ihrer Oberflächenbeschaffenheit, am besten bei guter *seitlicher* Beleuchtung; dann wird die Innenfläche der kleinen Schamlippen, falls sie mit einem allerdings oft geringen, schleierhaften, schleimigen Sekret überzogen ist, vollständig trocken abgetupft.

Beim geschlechtsreifen Weib zerfällt die Innenfläche der kleinen Schamlippen durch die von *Hart* beschriebene Leiste in zwei ungefähr gleich große Teile. Beim stehenden Weib verläuft die Hartsche Leiste sagittal und trennt haarscharf den proximalen vom distalen Anteil, die beide schon in ihrer Oberflächenbeschaffenheit ein voneinander vollkommen verschiedenes Aussehen zeigen. Der proximale Anteil erscheint mit nahezu vollkommen glatter, weicher, zarter und glänzender Schleimhautdecke versehen, während der distale Abschnitt echten Hautcharakter hat und daher auch nicht nur gröber ist, sondern auch in verschieden starkem Ausmaß pigmentiert sein kann.

Nur der distale Anteil ist *in der Regel* der Sitz der zu beschreibenden Veränderungen.

Bei der weiteren Inspizierung dieses Anteiles an der Innenfläche der kleinen Schamlippen finden wir noch zahlreiche, verschieden große, zerstreut angeordnete oder stellenweise auch zu kleinen Gruppen zusammentretende Talgdrüsen. Diese nehmen vornehmlich das äußere Drittel und eventuell auch den freien Rand der kleinen Schamlippen ein. Der besseren Orientierung wegen empfiehlt es sich daher, daselbst zwei Zonen zu unterscheiden: 1. die „Talgdrüsenzone“, die am meisten nach außen gelegen ist, und 2. die medial von ersterer gelegene und uns hier besonders interessierende „Papillarzone“. In letzterer können zwar auch, wie dies namentlich histologische Untersuchungen zeigen, Talgdrüsen, meist in bedeutend geringerer Zahl, vorkommen, immerhin verleihen erst die „Geschlechtspapillen“ dieser Zone das charakteristische Gepräge.

Gehen wir nun nach diesen kurzen, zur allgemeinen Orientierung notwendig gewesenen Bemerkungen zur *klinischen* Beschreibung des Wollustapparates über, und betrachten wir zunächst einen Fall, der eine typisch und wohl ausgebildete „Papillarzone“ aufweist.

(Fall *R.*) An der Innenfläche beider kleinen Schamlippen, und zwar ausschließlich auf dem distalen, Hautcharakter besitzenden Anteil, finden sich sehr zahlreiche, gleichmäßig zerstreut angeordnete, stecknadelkopfgroße, papilläre Excrescenzen, die, soweit man bei der Kleinheit der Gebilde mit freiem Auge

wahrnehmen kann, an ihrer Basis eine Spur breiter, an der Spitze etwas verjüngt sind.

Diese „Papillen“ fühlen sich weich an und zeigen den rötlich gelblichen Farbenton der Schleimhaut, auf der sie sitzen. Infolge ihrer großen Zahl und gleichmäßigen Anordnung bieten sie dem tastenden Finger das Gefühl einer mäßig unebenen, etwas rauhen Fläche dar. Einzelne der Papillen sind etwas größer, erscheinen abgeplattet und manchmal wie Blätter auf die Seite geneigt. Die Summe dieser „Papillen“ bildet eine Fläche, die sich medial haarscharf mit der Hartschen Leiste deckt, wodurch sie sich von dem proximalen, echten Schleimhautcharakter besitzenden Anteil an der Innenfläche der kleinen Labien abgrenzt; denn dieser erscheint frei von Papillen, glatt und glänzend.

Nach oben reicht die „Papillarzone“ nicht bis zum freien Rand des kleinen Labiums, desgleichen erscheint die Gegend der hinteren Commissur sowie der angrenzende Abschnitt der kleinen Schamlippe frei von Papillen.

Nach außen gegen die „Talgdrüsenzone“ zu nehmen die papillären Excrescenzen immer mehr ab, so daß diese Zone überhaupt frei von „Papillen“ ist (Abb. 1). Hingegen treten hier die in großer Zahl vorhandenen Talgdrüsen deutlich hervor und heben sich von den papillären Excrescenzen sowohl durch ihre Größe, Form und Farbe als auch schließlich durch ihren tieferen Sitz deutlich ab.



Abb. 1.

Von diesem, gewissermaßen einem ausgebildeten Durchschnittsfall entsprechenden Bilde ergeben sich sehr zahlreiche Abweichungen, auf deren Schilderung nunmehr eingegangen werden soll. Diese Unterschiede betreffen zunächst die *Zahl* der Papillen und ihren *Sitz*. Ohne allen möglichen Abweichungen Rechnung tragen zu wollen, läßt sich bezüglich des Sitzes der „Papillarzone“ folgende Schilderung entwerfen: In den meisten, wohl ausgebildeten Fällen sitzen die sehr zahlreichen, meist dicht nebeneinander befindlichen „Papillen“ in einer Zone, die, von der Hartschen Leiste proximalwärts begrenzt, die Form einer plankonvexen oder sehr leicht konkav-konvexen Linse zeigt, die „Papillarzone“ verjüngt sich dementsprechend nach vorne und nach hinten, nimmt den größten Teil des Höhendurchmessers an der Innenfläche der kleinen Labien ein und reicht im konvexen Bogen ziemlich weit nach außen bis zur „Talgdrüsenzone“. Nur medialwärts ist, wie bereits erwähnt, die Begrenzung scharf, nach allen anderen Richtungen verliert sie sich allmählich.

In einer Reihe von Fällen ist die „Papillarzone“ weniger stark ausgebildet und nimmt nur den mittleren Anteil der distalen Hälfte an der Innenfläche der kleinen Schamlippe ein, und zwar ungefähr in Form eines Dreiecks, dessen scharf begrenzte Basis durch die Hartsche Leiste gebildet wird, während die Spitze distalwärts, beide Schenkel (beim stehenden Weib) nach vorne und hinten gerichtet sind, bis nahe an die Commissura anterior bzw. posterior reichen und allmählich abklingen. Die der Form nach ganz gleich begrenzte Zone kann nicht im mittleren, sondern auch im vorderen Anteil gelegen sein. Schließlich lassen sich in einzelnen Fällen die mehr oder weniger dicht nebeneinandergelegenen „Papillen“

nur in Form einer schmalen Zone nachweisen, deren mediale scharfe Begrenzung wieder durch die Hartsche Leiste gegeben ist, und die entweder längliche Form besitzt und, den mittleren Anteil einnehmend, sich weit nach vorne und hinten erstreckt oder nur im vorderen Anteil des distalen Abschnittes an der Innenfläche der kleinen Schamlippen lokalisiert erscheint. Zwischen diesen *Typen* lassen sich alle möglichen Übergänge auffinden[1]).

Aus dieser Schilderung geht einwandfrei hervor, daß der Sitz der „Papillarzone" zwar einige kleine Abweichungen aufweist, immerhin *gesetzmäßig* vorgebildet ist, und zwar gekennzeichnet durch die scharfe, mediale Begrenzung durch die Hartsche Leiste. Die Gegend der vorderen und hinteren Commissur zeigt in der Regel keine Papillen.

Bezüglich der *Zahl* der „Papillen" lassen sich zahlreiche Unterschiede feststellen, indem das eine Mal ungemein zahlreiche — oft hundert — dicht nebeneinander befindliche, meist gleich große Excrescenzen ausgebildet sind; der distale Abschnitt an der Innenfläche der kleinen Schamlippen ist dann von den „Papillen" gewissermaßen „überschüttet", wodurch ein optisch eigenartiges Bild entsteht und sich auch dem tastenden Finger das Gefühl einer leicht unebenen, chagrinierten Oberfläche darbietet. Das andere Mal sind die „Papillen" spärlicher an Zahl, sitzen weniger dicht nebeneinander oder zeigen gar eine schüttere Anordnung bzw. sind in mehr diffuser Anordnung verteilt. Übrigens konnte in einer Reihe von Fällen neben sehr dichter Anordnung in dem mittleren oder auch nur im vorderen Anteil der „Papillarzone" eine mehr schüttere im peripheren oder hinteren Abschnitt festgestellt werden, so daß die Bilder in ihren feineren Einzelheiten zahlreiche Abweichungen voneinander aufweisen, die sich weiterhin auch auf die *Form*, *Größe*, *Anordnung*, *Konsistenz* und *Farbe* bzw. eventuelle *Pigmentierung* der Papillen beziehen.

Der *Form* nach — die sowohl durch Besichtigung mit freiem Auge oder mit der Lupe als auch, wie später gezeigt werden soll, noch deutlicher durch die histologische Untersuchung erschlossen werden kann — erscheinen die Papillen rundlich, halbkugelig oder konisch verjüngt und daher der Basis breit aufsitzend; die größeren Papillen können manchmal, wie bereits erwähnt, auch leicht abgeplattet und (offenbar im nichterigierten Zustand!) wie Blätter auf die Seite geneigt oder nach verschiedenen Richtungen umgelegt sein. Die kleinsten Papillen erscheinen dann oft sehr zart ausgebildet, derart, daß sie bei oberflächlicher Betrachtung sogar übersehen werden können, während sie beim Einhalten der oben für die Untersuchungstechnik angeführten Regeln noch deutlich wahrzunehmen sind. Die größeren Papillen erreichen Stecknadelkopfgröße oder etwas darüber.

Als bemerkenswertes Detail bezüglich der gegenseitigen Anordnung der Papillen finde ich sie in *einzelnen* Fällen zu Leisten zusammentreten, die quer verlaufen und meist einen Längendurchmesser von $^1/_2$ cm besitzen. Diese auch vom tastenden Finger wahrzunehmenden Leisten sitzen in der Regel im mittleren oder vorderen Anteil der Papillarzone, während in ihrer unteren Hälfte die Papillen zwar dicht nebeneinander zerstreut stehen, ohne jedoch zu Leistenbildungen zusammenzutreten.

Im allgemeinen zeigen die Papillen die Farbe der Schleimhaut, der sie aufsitzen; sie können aber auch etwas stärker pigmentiert sein und weisen dann einen mehr bräunlichen Farbenton auf. In anderen Fällen, namentlich bei anämischen Personen, sind die Papillen blaßgelb, bei gleichzeitig bestehender Vulvitis zeigen sie die entzündlich gerötete Farbe der Schleimhaut.

[1]) Aus äußeren Gründen konnten die auf diese Schilderung bezugnehmenden Abbildungen nicht gebracht werden.

Die *Konsistenz* der Gebilde ist weich, da, wie auch aus den histologischen Präparaten zu entnehmen ist, die Hyperkeratose an der Kuppe der Papillen keinesfalls stärker ausgebildet ist als etwa auf den angrenzenden, nicht papillär elevierten Teilen der Schleimhaut der kleinen Schamlippen; bei trockener Hautbeschaffenheit kann aber auch eine etwas vermehrte, eben dem Hautcharakter dieses Anteiles der kleinen Schamlippen entsprechende Konsistenz der Papillen bestehen.

Im allgemeinen sind die Veränderungen im Bereiche der Papillarzone beiderseits *symmetrisch* ausgebildet; indessen erscheint in einzelnen Fällen diese Regel durchbrochen, und die Zahl und Größe der „Papillen" weisen dann auf dem einen Labium Unterschiede gegenüber dem anderen auf. Im allgemeinen sind aber diese Unterschiede geringfügig und auch nur auf Grund eingehender Untersuchung festzustellen.

Über die Ergebnisse der histologischen Untersuchung der „Geschlechtspapillen" siehe weiter unten.

Die hier gegebene makroskopische Beschreibung der „Papillarzone" beruht auf dem Studium von mehreren hundert im Alter von 15—30 Jahren befindlichen Frauen, wobei bei 41 Personen eingehende klinische Beschreibungen und zum Teil auch schematische Skizzen angefertigt wurden. Das Vorkommen der „Geschlechtspapillen" ist im genannten Lebensalter nach meinen Wahrnehmungen in der großen Mehrzahl der Fälle leicht und regelmäßig nachzuweisen. Je nach der Mächtigkeit der Ausbildung der Papillen habe ich mein Material in mehrere Gruppen geteilt und mit verschiedenen Zeichen belegt, wobei

+++ besonders deutliches,
++ sehr deutliches,
+ deutliches,
+? undeutliches,
? fragliches Vorkommen und
0 Fehlen der Papillen bedeutet.

Woran es liegt, daß bei einer Reihe von Frauen die „Geschlechtspapillen" nicht zur Ausbildung gelangen, bin ich nicht imstande anzugeben.

Da es sich bei den „Papillae genitales" (siehe auch weiter unten) um ein „in Entwicklung begriffenes Organ" im Sinne *Darwins* handeln dürfte, wäre es erklärlich, daß sie sich zwar bei den meisten Frauen vorfinden, bei *einzelnen* aber vermißt werden. Ihre Ausbildung innerhalb der Gattung ist also, einem noch nicht endgültig in der Erbmasse verankerten Merkmale entsprechend, größeren Schwankungen unterworfen.

Bei einer im Sommer 1918 vorgenommenen erstmaligen Untersuchung von 182 Frauen im Alter von 18—28 Jahren ergaben sich folgende Resultate:

7 +++ 10 ++ 46 + 24 ? 95 0.

Die große Zahl der negativen Fälle erklärt sich vielleicht aus der im Beginn der Untersuchung noch nicht beherrschten Technik, wobei höchstwahrscheinlich Fälle, die spärliche oder diskret angedeutete Papillen aufwiesen, als negativ vermerkt wurden.

Im Herbst und Winter 1918/19 habe ich die Untersuchungen fortgesetzt und folgende Ergebnisse festgestellt:

Erste Untersuchungsreihe: 107 Frauen, davon

8 +++ 14 ++ 41 + 22 +? 14 ? 8 0

Zweite Untersuchungsreihe: 56 Frauen, davon

3 ++ 20 + 11 +? 6 ? 16 0

Dritte Untersuchungsreihe: 95 Frauen, davon

4 +++ 13 ++ 40 + 11 +? 18 ? 9 0

Im ganzen waren also von 258 untersuchten Frauen:

12 +++ 30 ++ 101 + 44 +? 38 ? 33 0

Das *Alter* wurde bei den untersuchten Frauen regelmäßig notiert; es schwankte im allgemeinen zwischen 16 und 30. Wohl entwickelte „Geschlechtspapillen" fanden sich bei einem 16jährigen Mädchen, etwas weniger stark ausgebildet habe ich sie auch bei einem 14jährigen Mädchen angetroffen. Ein Einfluß der erwähnten Altersperiode (16—30) auf die Mächtigkeit der Ausbildung der Papillen war *nicht* festzustellen, doch spielten diesbezüglich individuelle, nicht näher zu definierende Momente eine nicht zu verkennende Rolle.

Da mein erstes Untersuchungsmaterial fast ausschließlich Mädchen und Frauen im jugendlichen und im mittleren Lebensalter umfaßte und die weiteren Untersuchungen die Annahme nahelegten, in den beschriebenen Gebilden mit dem Geschlechtsakt zusammenhängende bzw. der Vermittlung geschlechtlicher Sinneseindrücke dienende Formationen zu erblicken, war es notwendig, der Frage der „Geschlechtspapillen" auch in anderen Lebensabschnitten nachzugehen und ihrer Entstehung auf *entwicklungsgeschichtlicher* und auf *vergleichend-anatomischer* Grundlage nachzuforschen.

Es waren somit folgende Fragen zu beantworten: *Sind die „Geschlechtspapillen" bereits beim Neugeborenen oder vielleicht sogar beim Foetus präformiert, und erfahren sie im späteren Lebensalter bloß eine stärkere Ausbildung — oder treten sie überhaupt erst später, etwa in der Pubertät, auf? Bilden sie sich in der 2. Lebenshälfte, etwa gegen Einsetzen der Menopause, zurück? Welche Bedeutung kommt den „Geschlechtspapillen" zu? Welchen homologen Gebilden entsprechen sie in der Tierreihe?*

Bei den der Lösung dieser Fragen dienenden Untersuchungen ergaben sich zunächst Schwierigkeiten in der Erlangung großer Beobachtungsserien von älteren Frauen und von Kindern, da selbstverständlich nur auf größere Zahlen begründete Beobachtungen wissenschaftliche Verwendung finden durften. Auch die Beschaffung passenden Tiermateriales bereitete große Schwierigkeiten. Diese Umstände brachten es mit sich, daß vorliegende Untersuchungen über Vorkommen und Bedeutung der „Geschlechtspapillen" zwar bis zu einem gewissen Abschluß fortgeführt werden konnten, ohne aber weitere ergänzende Untersuchungen überflüssig zu machen.

Bezüglich der Ausführung *vergleichend-anatomischer* Untersuchungen waren schließlich die Schwierigkeiten nicht allein in der derzeit unmöglichen Gewinnung entsprechenden Tiermateriales (z. B. von Affen) gegeben, sondern auch schon in der anatomisch begründeten Tatsache, daß das Vergleichsobjekt, das den Gegenstand der vorzunehmenden Untersuchungen hätte abgeben sollen, also *die kleinen Schamlippen, bei den Haustieren überhaupt fehlen.*

Die anatomischen Verhältnisse des äußeren Genitales werden beim Tier folgendermaßen geschildert: „Die Mündung des Urogenitalkanales nach außen wird von der *Scham, Vulva,* umgeben. Diese besteht bei den Tieren nur aus zwei wulstigen Schamlippen, *Labia pudendi,* die in den Schamwinkeln, den *Commissurae labiorum,* zusammenstoßen und die Schamspalte, *Rima pudendi,* umschließen. In den ventralen Schamwinkel ragt die Eichel des Kitzlers, Glans clitoridis, hinein.

Beim Menschen unterscheidet man die *Labia minora* (die vorstehenden Seitenwände des Vorhofs) und die *Labia majora. Bei den Tieren heben sich die ersteren nicht ab; sie treten nur als Praeputium clitoridis in die Erscheinung.* Ebensowenig ist bei den Tieren der beim Menschen deutliche Mons Veneris ausgebildet. In dem ventralen Schamwinkel befindet sich ein Vorsprung, der *Kitzler, Klitoris;* derselbe ist gewissermaßen der Penis der weiblichen Tiere, *Membrum muliebre.* An der Klitoris unterscheidet man das Corpus clitoridis, dessen Ende von der Eichel des Kitzlers, Glans clitoridis, umgeben ist. Diese liegt frei und ist von einer Hautfalte, dem *Praeputium clitoridis,* umgeben." (*Ellenberger* und *Baum,* Handbuch der vergleichenden Anatomie der Haustiere. 1896.)

Aus dieser kurzen Wiedergabe der anatomischen Skizzierung des äußeren Genitales des Tieres geht demnach die für vorliegende Untersuchungen bemerkenswerte Tatsache hervor, daß wir bei unseren Bestrebungen, vergleichend-anatomisch die „Geschlechtspapillen" bzw. die „Papillarzone" zu studieren, unser Augenmerk bloß auf das Praeputium clitoridis zu richten gezwungen waren, nachdem die kleinen Schamlippen beim Haustier fehlen bzw. sich nur in Gestalt einer kurzen Hautfalte des Praeputium clitoridis angedeutet vorfinden. Anders liegen aber die Verhältnisse bei den dem Menschen entwicklungsgeschichtlich näherstehenden Affen, auf die wir später noch ausführlich zurückkommen werden.

Daß das beim weiblichen Tier stark ausgebildete Praeputium clitoridis entwicklungsgeschichtlich die gleiche Abstammung zeigt wie die kleinen Schamlippen des Weibes, wird von einzelnen Autoren kaum gestreift bzw. nicht mit wissenschaftlich notwendiger Eindeutigkeit betont. So sei erwähnt, daß nach den Angaben *J. Löwys* die Labia majora des Weibes entwicklungsgeschichtlich dem Scrotum und die *Labia minora der Pars cavernosa urethrae* entsprechen. Die Unrichtigkeit dieser Annahme geht jedoch auch aus den eigenen Untersuchungen dieses Autors hervor, der die gleiche Beschaffenheit des Rete Malpighi einerseits beim Praeputium glandis des Mannes, andererseits bei den Labia minora des Weibes feststellen konnte.

Versuchen wir nun, ein Analogon des an der Innenfläche der kleinen Schamlippen des Weibes beschriebenen Wollustapparates (der „Papillarzone") bei den einzelnen Tiergattungen durch Untersuchung des den Labia minora entsprechenden Praeputium clitoridis nachzuweisen, so stoßen wir bloß auf einzelne anatomische Andeutungen, aus denen es unmöglich ist, weitere Schlußfolgerungen zu ziehen; diese nahezu vollkommen negativen Befunde dürften sich eben aus den anatomischen

Verhältnissen erklären, bei denen wegen Fehlens der kleinen Schamlippen auch der daselbst beim Weib ausgebildete reizempfangende Sinnesapparat beim Haustier fehlt.

Bei der *Hündin* findet sich (nach *Ellenberger* und *Baum*) eine sehr tiefe und weite *Fossa clitoridis*, die etwa herzförmig gestaltet und bis 2 cm lang ist. Der Boden der Fossa clitoridis zeigt ein *Gitter von Schleimhautleistchen mit siebartig angeordneten Grübchen dazwischen.* Das Praeputium clitoridis trägt ein cutanes Epithel (ohne Verhornung), unter dem sich unregelmäßige Papillen und auch einzelne Lymphfollikel finden, die übrigens im Praeputium parietale massenhaft vorkommen. „Beachtenswert ist die Schleimhaut, welche das Dach der Fossa clitoridis bildet. Sie stellt oft ein spitzes, dünnes, medianes Zipfelchen dar, unter dem noch ein dicker, wulstiger Rand der Falte erscheint. Terminalkörperchen haben *Bense* und *Eichbaum* vergeblich gesucht; es ist jedoch zweifelhaft, was sie als Eichel betrachtet haben."

Ich habe eine Reihe histologischer Untersuchungen der Fossa und des Praeputium clitoridis der Hündin ausgeführt, um mich von der Richtigkeit der in der Literatur gemachten Angaben zu überzeugen. Entsprechend dem makroskopischen Befund der übrigens zart ausgebildeten Schleimhautleisten finden wir im histologischen Präparat als Durchschnitte letzterer zahlreiche Papillen, in den tieferen Gewebsanteilen großen Gefäßreichtum von fast kavernösem Bau und sehr reichliche, manchmal ganz oberflächlich in großer Nähe des geschichteten Pflasterepithels gelegene, kleine Nervenstämmchen, die parallel mit der Verlaufsrichtung der Leisten angeordnet sind und daher im Präparat quer getroffen erscheinen; Nervenendkörperchen habe ich nicht gefunden.

Es erscheint mir gezwungen, dieses mäßig ausgebildete Leistensystem in der Fossa clitoridis der Hündin der „Papillarzone" der kleinen Labien des Weibes gleichzustellen, und ich glaube daher auch die Ansicht vertreten zu dürfen, daß ein dem beschriebenen Wollustapparat des Weibes analoges Gebilde bei der Hündin nicht besteht.

Bei der *Stute* habe ich weder bei klinischer noch bei histologischer Untersuchung der Fossa und des Praeputium clitoridis irgendeinen der „Papillarzone" des Weibes vergleichbaren Befund feststellen können; desgleichen bei der *Katze.*

Beim *Schaf* hat die Wand der Fossa clitoridis eine sehr dicke, auf hohen, schlanken Papillen stehende Epitheldecke, unter der sich ein dichtes Geflecht von Nerven sowie zahlreiche Lymphfollikel finden; auch Endkolben sind daselbst nachgewiesen worden.

Gehen wir nun nach den nahezu gänzlich negativen Befunden bei den Haustieren zu dem Menschen näherstehenden Affenarten über, von denen wenigstens einzelne über mehr oder weniger deutlich ausgebildete Labia minora verfügen.

Über die Anatomie des äußeren Genitales bei *niederen* Affen liegen hauptsächlich die Arbeiten von *Th. Bischoff*, *Louis Bolk*, die älteren Untersuchungen von *Fugger* und die genauen Angaben von *Torsten Pehrson* vor.

Nach *Bischoff* bilden bei den Anthropoiden und den übrigen höheren Affen die kleinen Schamlippen *allein* die Begrenzung der Schamspalte und sind als solche, namentlich als Praeputium und Frenulum clitoridis, meistens stark entwickelt. Dieser Angabe gegenüber verweist *Bolk* darauf, daß es nicht haltbar ist, jede Hautfalte, welche die Schamspalte begrenzt, als Labium minus zu deuten. Nach den Untersuchungen *Bolks* soll bei Macacus, Cercopithecus, Inuus, Cynocephalus, Semnopithecus und Colobus der Eingang zum Vestibulum jeder Umrahmung von Hautwällen, die als große Schamlippen zu deuten sind, entbehren, ja *es sollen*

sogar bisweilen die Labia minora fehlen. In einer Fußnotiz bemerkt jedoch der Autor, daß bei sehr jungen Tieren die Labia minora immer aufzufinden sind, bei älteren sind sie meist nicht mehr deutlich gesondert.

Torsten Pehrson macht folgende genaue Angaben:

Bei *Ateles ater* finden sich Endkolben in der Haut um die Schamspalte, wo sie sehr zahlreich vorkommen, wie auch in der Haut der wulstigen Partie um die Wurzel der Klitoris.

Bei *Macacus cynomolgus* wird die Schamspalte von einer dünnen Hautfalte umgeben, deren Ränder sich nach hinten allmählich verlieren, vorne aber teils die Klitorisspitze dachförmig als Praeputium clitoridis umgeben, teils an der Unterseite der Klitoris etwas hinter ihrer Spitze im Vestibulum die Frenula ähnlich wie beim Menschen bilden. Diese Falte ist also mit den kleinen Schamlippen homolog. Von den großen Labien war bei einem älteren Tier keine Spur wahrzunehmen, bei einem jüngeren befanden sich die großen Labien vor der Symphyse. Eine Art Mons Veneris war vorhanden.

Bei *Lemur mongoz*: Der Introitus vaginae wird von zwei kleinen Falten umgeben, die *Bolk* den Labia minora des Menschen gleichsetzt, eine Annahme, deren Richtigkeit *Torsten Pehrson* bezweifelt.

Bei *Lemur varius*: Von der Spitze der Klitoris geht ein Faltenpaar aus, das nach *Bolk* den Labia minora entsprechen könnte, was *Torsten Pehrson* ebenfalls bezweifelt. Er schreibt: „Überhaupt dürfte es schwer sein, von Beobachtungen an einzelnen dazu konservierten Exemplaren zuverlässige Schlußsätze über die Konfiguration der äußeren Genitalien zu machen, speziell betreffend das Hautfaltensystem, das sowohl individuell als mit dem Alter variieren kann."

Bei *Chirogele milii*: Die Ränder der Klitorisfurche sind distal in zwei Hautfalten ausgezogen, die oral vereinigt sind und somit eine Vorhaut bilden. Mit diesen Falten sind an deren Innenseite die Schenkel der Glans verwachsen, wodurch ein Frenulum clitoridis dargestellt wird. Die Hautfalten entsprechen also den Labia minora.

Schließlich bei *Galago sp.* (*monteiroi?*): An der Caudalseite der Klitoris entspringen ziemlich distal die Lefzen, die den Introitus vaginae trichterförmig zwischen sich fassen. Diese Lefzen entsprechen nach Form und Lage den Labia minora.

Ich habe absichtlich, ohne dabei allerdings auf vollständiges Anführen der Literatur irgendwie Wert zu legen, an der Hand einer Reihe genauerer Angaben auszuführen versucht, daß zwar die kleinen Labien und das Praeputium clitoridis der niederen Affen bereits zu wiederholten Malen den Gegenstand anatomischer Studien abgegeben haben, wobei in histologischen Untersuchungen auch der Nachweis nervöser Endapparate geliefert wurde, daß aber ähnliche Gebilde, wie ich sie für die kleinen Schamlippen des Weibes beschrieben habe, sich nirgends verzeichnet vorfinden. Höchstwahrscheinlich (siehe darüber auch die weiteren Ausführungen) sind die „Papillae genitales" bei den niederen Affen *noch* nicht ausgebildet; vielleicht sind sie aber in bisherigen Untersuchungen nicht studiert bzw. übersehen worden, was leicht erklärlich ist, da fast sämtliche Autoren ein beschränktes, oft sogar sehr geringes Affenmaterial zur Verfügung hatten und überdies viele Untersuchungen an konserviertem Material ausgeführt worden sind, das, wie bereits

oben bemerkt wurde, für derartige feinere Einzelheiten nicht vollkommen geeignet sein dürfte.

Angaben über die Anatomie des äußeren Genitales bei *anthropoiden* Affen sind in der Literatur sehr spärlich zu finden; ich zitierte die Mitteilung *Eugen Fischers*, der Gelegenheit hatte, einen *Orang-Utan* zu untersuchen. Bei diesem Tier finden sich Labia minora, die in das Praeputium clitoridis übergehen. Bemerkenswert für die uns hier interessierenden Fragen sind folgende Angaben: „Es besteht Hypospadie; beiderseits neben der Spalte der Urethralmündung bekundet die Haut starke Neigung zur Verhornung, und *man sieht bei Lupenvergrößerung, besonders rechts, hornige Massen in Form von zierlichen Falten und Blättchen, die gegen die Basis der Klitoris gröber werdend, sich hier verlieren.*" Diese Angabe erscheint mir von Wichtigkeit, da sie möglicherweise auf die Ausbildung einer der „Papillarzone" des Weibes analogen Schleimhautdifferenzierung beim Orang-Utan hinweisen dürfte. Mit Sicherheit wird man diese Frage wohl nur durch weiteres eingehendes Studium entsprechenden Materiales bei niederen und namentlich bei höheren Affenarten lösen können, wobei vornehmlich auf die Untersuchung lebender Tiere, bei denen der genaue Situs des Genitales gewahrt ist, das Hauptgewicht zu legen wäre. Meine Bestrebungen, am Materiale des Wiener zoologischen Gartens durch Untersuchung lebender Tiere, speziell Affen, die mich interessierende Frage zu fördern, haben infolge der elenden Verhältnisse der Nachkriegszeit zu keinerlei Ergebnis geführt.

Sehen wir von diesen durch die ungünstigen Arbeitsverhältnisse gegebenen Fehlerquellen meiner Untersuchungen ab, die sich vielleicht in späterer Zeit werden beheben lassen, so müssen wir derzeit aber auch mit der Möglichkeit rechnen, daß es sich bei dem hier beschriebenen reizempfangenden Wollustapparat an den kleinen Schamlippen des Weibes um Gebilde handelt, *die bei der am weitesten fortgeschrittenen Tierart zur Ausbildung gelangt sind, während sie bei auf niederer Entwicklungsstufe befindlichen Tieren (speziell niederen Affen) fehlen*; denn bei diesen fehlen auch die kleinen Labien oder pflegen nur unregelmäßig, bei einzelnen Arten, und meist wenig ausgebildet aufzutreten. Wir hätten es sonach in unserem Falle, wie bereits erwähnt, mit einem „Organ auf dem Wege der Bildung in der Tierreihe" im Sinne *Darwins* zu tun; der Schöpfer des Werkes „Die Abstammung des Menschen und die geschlechtliche Zuchtwahl" meint von solchen Organen, daß sie, wenn auch nicht völlig entwickelt, doch für ihre Besitzer von großem Nutzen und auch weiterer Entwicklung fähig seien (1, 14). Im Sinne dieser Auffassung wäre es übrigens auch der Mühe wert festzustellen, ob sich etwa Unterschiede in der Ausbildung der „Geschlechtspapillen" des Weibes bei den einzelnen Menschenrassen nachweisen ließen.

Im Gegensatz zu Organen auf dem Wege der Bildung in der Tierreihe stoßen wir bekanntlich bei vergleichend-anatomischen Studien mitunter auch auf Organe, die beim Menschen in Rückbildung begriffen sind (Wurmfortsatz, Nickhaut, gewisse Abschnitte des Platysma myoides usw.), bei tiefer stehenden Tieren aber stärker vorgebildet sind.

War es somit aus mancherlei oben des näheren angeführten Gründen nicht möglich gewesen, das Studium der „Geschlechtspapillen“ auf Grund vergleichend-anatomischer Untersuchungen zu einem völlig befriedigenden Abschluß zu führen, so mußten des weiteren vor allem die Untersuchungen auf *entwicklungsgeschichtlicher* Grundlage fortgesetzt werden. Diese haben eindeutige Ergebnisse gezeigt und bemerkenswerte Aufschlüsse über Natur und Bedeutung der „Geschlechtspapillen“ geliefert.

Das Material, das mir für diesen Zweck zur Verfügung stand, umfaßt eine sehr große Anzahl von anatomischen Untersuchungsobjekten, die nahezu jedes Lebensalter vom 6 Monate alten Foetus bis zum 70jährigen Weib betreffen. Da ich dieses Material durch zahlreiche klinische Untersuchungen ergänzt habe, glaube ich eine genügend brauchbare und genaue Grundlage für die Ausführung dieses Teiles der Untersuchungen gewonnen zu haben. Diese wurden makroskopisch vorgenommen und, soweit als möglich, auch mikroskopisch durch die histologische Untersuchung ergänzt. Letztere umfaßt eine große Reihe von Präparaten, die teils durch Excision kleiner Gewebsfragmente in viva (unter Chloräthylanästhesie), teils durch Verwendung von Leichenmaterial gewonnen wurden. Zur Fixation wurde in der Regel Formalin verwendet, noch besser bewährte sich Zenkersche Lösung. Um schöne Übersichtspräparate zu erzielen, wurde am Leichenmaterial die Schnittrichtung meist quer durch das ganze kleine Labium, und zwar senkrecht zur Hartschen Leiste geführt, derart, daß sowohl „Papillar-“ und „Talgdrüsenzone“ als auch der proximale, von glatter Schleimhautdecke bekleidete Anteil in den Schnitten zu verfolgen waren. Sehr lehrreiche Bilder boten des weiteren auch Schnitte, die nur durch die „Papillarzone“ parallel zur Hartschen Leiste geführt wurden. Erst in derart angefertigten mikroskopischen Präparaten erhielt man einen genauen Überblick über das Bild der „Geschlechtspapillen“. Soweit als möglich wurden bei diesen Untersuchungen mit Vulvitis komplizierte Fälle vermieden, da hierbei ein leichtes Verwischtsein der histologischen Gewebsveränderungen zu erwarten war.

Ich lasse nun eine kurze Schilderung der Befunde, die ich beim Studium der verschiedenen Lebensabschnitten entsprechenden Präparate erheben konnte, folgen und werde anschließend eine Zusammenfassung der Ergebnisse und namentlich des histologischen Bildes der „Geschlechtspapillen“, bzw. der „Papillarzone“ mit besonderer Berücksichtigung ihrer charakteristischen Gewebsmerkmale geben.

6 Monate alter weiblicher Foetus. Bei *makroskopischer* Besichtigung des Genitales sind der deutlich entwickelte Hymen, ferner die großen und kleinen Schamlippen nachzuweisen. Die Hartsche Leiste ist *nicht* ausgebildet, „Papillae genitales“ *nicht* sichtbar, wie überhaupt noch keine Spur von Differenzierung im Relief der Schleimhautbeschaffenheit an der Innenfläche der kleinen Labien wahrzunehmen ist. — *Mikroskopische* Untersuchung, Schnittführung quer durch das große und kleine Labium. Während am großen Labium die in regelmäßigen Abständen vorhandenen Haaranlagen und auch schon spärliche Talgdrüsen zu beobachten sind, vermissen wir jede Differenzierung an der Parenchymhaut der kleinen Schamlippen. Von einer Epitheleinsenkung im Corium ist nichts zu sehen, *es fehlen also die Papillen,* und die Epithelcoriumgrenze stellt eine gerade, mäßig wellig verlaufende, scharfe Linie dar. Das locker gewebte Bindegewebe ist sehr reich an strotzend mit Blut gefüllten capillaren und präcapillaren Gefäßen und ist der Sitz

eines sehr deutlich ausgebildeten, zellreichen, embryonalen Gewebes. Nervenendkörperchen habe ich nicht gefunden.

Die makroskopische Untersuchung des äußeren Genitales von Kindern und jüngeren Mädchen bis zum 12. Lebensjahr habe ich durch mehr als 3 Jahre an dem allerdings nicht sehr reichlichen Material der von mir geleiteten ambulatorischen Abteilung für hautkranke Kinder (am I. Öffentlichen Kinderkrankeninstitut) vorgenommen und die Ergebnisse durch das Studium von Leichenmaterial, wobei auch histologische Untersuchungen vorgenommen werden konnten, zu überprüfen und zu ergänzen versucht.

Bis zum 12. Lebensjahr habe ich kein einziges Mal mit Sicherheit das Auftreten der Hartschen Leiste und die durch letztere anatomisch angedeutete Scheidung des proximalen Anteiles vom distalen Abschnitt an der Innenfläche der kleinen Schamlippen wahrgenommen; desgleichen war bei makroskopischer Untersuchung bis zu diesem Lebensalter keine Andeutung von „Geschlechtspapillen" vorhanden.

Erst gegen das 12. Lebensjahr sind die ersten Anzeichen der vor sich gehenden Ausbildung der „Papillarzone" nachzuweisen, und zwar wenn auch nicht bei Prüfung mit freiem Auge, so doch bei eingehender mikroskopischer Untersuchung der kleinen Schamlippen, wie sich aus folgender Schilderung ergibt:

Genitale eines 12 Jahre alten Mädchens. Leichenmaterial. Schnittführung senkrecht zur Hartschen Leiste. „Geschlechtspapillen" sind nicht wahrzunehmen, daher die Schleimhautoberfläche glatt. Indessen stoßen wir an einer umschriebenen Stelle, die der „Papillarzone" bei erwachsenen Frauen entsprechen würde, auf den bemerkenswerten Befund stärker ausgeprägter akanthotischer Retezapfen, die gegen das Corium vordringen und sich dabei oft gabelförmig teilen. Im übrigen sind überall die Coriumpapillen von gewöhnlichen Dimensionen. Die Blutgefäße sind gering an Zahl, und nirgends begegnet man einem schwellkörperähnlichen Bau derselben. Entsprechend der Zone der akanthotischen Retezapfen ist das den Charakter eines unreifen Bindegewebes besitzende Gewebe deutlich ausgebildet, auch lassen sich einzelne *Nervenendkörperchen* nachweisen. In den tieferen Anteilen des Coriums sind zahlreiche Konvolute von Nervenstämmchen zu sehen.

Somit sind beim 12jährigen Mädchen mikroskopisch bereits Anzeichen für die in Ausbildung begriffene „Papillarzone" vorhanden, obwohl klinisch sich diesbezüglich keine Gewebsdifferenzierungen nachweisen lassen. Wie die Schnitte lehren, beginnt die Entwicklung der „Papillae genitales" damit, daß Retezapfen ins Corium hineinwuchern, während die Schleimhautoberfläche noch zunächst vollkommen glatt bleibt.

Das 12. Lebensjahr stellt somit einen Wendepunkt in der Ausbildung der „Papillarzone" dar, und bei 14 Jahre alten Mädchen habe ich sie mehrere Male wohl entwickelt angetroffen. Natürlich besitzen diese Angaben bloß für unsere Breitegrade Geltung, da möglicherweise bei anderen Menschenrassen, bei denen sich die Geschlechtsreife früher ausbildet und dementsprechend auch der Geschlechtsverkehr früher aufgenommen zu werden pflegt, Schwankungen zu gewärtigen sind, nicht

allein bezüglich des Grades der Entwicklung der „Papillarzone", sondern vor allem auch bezüglich der zeitlichen Verhältnisse.

Vom 16. bis zum 30. Lebensjahr und darüber hinaus habe ich in der Mehrzahl der untersuchten Fälle — in allerdings individuell schwankendem Intensitätsgrad — die „Papillarzone" typisch entwickelt vorgefunden, wie sich aus der Schilderung folgender Fälle ergibt:

16 Jahre altes Mädchen (Leichenmaterial). Schnittführung senkrecht zur Hartschen Leiste. Die Präparate zeigen ein ungemein typisches Bild, indem einerseits der Übergang von der glatten, keine Spur papillärer Erhabenheiten aufweisenden Zone zur „Papillarzone" sehr scharf ausgeprägt ist, andererseits die „Papillae genitales" stark hervortreten, demnach ein auffallender Kontrast zwischen beiden Schleimhautanteilen besteht. Die Befunde im Bindegewebe sind typisch (unreifes Bindegewebe in den Papillen und im Stratum subpapillare, zahlreiche Gefäßchen von schwellkörperähnlichem Verhalten und Nervenendkörperchen). Die Hartsche Leiste, der im Querschnitt ein Punkt entsprechen würde, gelangt in den senkrecht zu ihr geführten Schnitten natürlich nicht zur Darstellung; immerhin läßt sich mit einiger Genauigkeit die Grenze angeben, wo das niedere Epithel aufhört und die papillären Excrescenzen beginnen.

18 Jahre altes Mädchen (Leichenmaterial). Das Bild entspricht im wesentlichen dem vorhergehenden. Die „Papillae genitales" sind mächtig entwickelt.

20 Jahre altes Mädchen (Leichenmaterial). Der gleiche Befund. Einzelne „Geschlechtspapillen" auffallend breit.

22 Jahre altes Mädchen. Typischer Fall von „Geschlechtspapillen". Excision (in viva) eines kleinen Gewebsfragmentes, Zenkerfixation.

Die „Papillae genitales" erscheinen nach verschiedenen Richtungen getroffen, die meisten sind kugelig, kolbig oder an der Spitze verjüngt, kegelförmig oder seitlich umgelegt. Neben den *Haupt*papillen des Coriums unterscheidet man zahlreiche, durch niedere Epitheleinsenkungen abgefurchte *Sekundär*papillen. Die Schichtung des Epithels in Stachel-, Körner- und Hornschicht ist deutlich ausgeprägt. Das locker gewebte Bindegewebe der Papillen und des Stratum subpapillare ist durch die Anwesenheit mäßig reichlicher, zerstreut angeordneter, wohl ausgebildeter Bindegewebszellen ausgezeichnet, wodurch der Eindruck eines unreifen (embryonalen) Bindegewebes hervorgerufen wird. Für die Beteiligung dieses Gewebes am Aufbau der Geschlechtspapillen spricht der Umstand, daß die Bindegewebszellen in den Papillen am reichlichsten vorkommen und nach unten zu in den Schnitten abnehmen, derart, daß die tiefsten Anteile des Coriums in der Regel nur sehr spärliche Zellen aufweisen.

In den Papillen und im Stratum subpapillare sind sehr zahlreiche, längs und quer verlaufende, stark erweiterte und mit Blut gefüllte Capillaren zu sehen, die an den meisten Stellen den Charakter eines Schwellkörpers annehmen.

Zum Teil in den Papillen — und hier oft recht hoch, sogar knapp unter der Epithelcoriumgrenze, meist aber in den mittleren und unteren Anteilen derselben gelegen —, zum Teil im Stratum subpapillare sind Nervenendkörperchen eingebettet, an die sich meist Blutgefäßcapillaren anlehnen. Ihre Zahl wechselt; manchmal fand ich in jedem der Schnitte 3—4—5, so daß fast in jeder Papille ein Nervenendkörperchen wahrzunehmen war; ein anderes Mal führte erst eine genaue Durchmusterung der Schnitte zum Nachweis der Nervenendkörperchen.

Die tiefsten Anteile des Coriums zeigen — im Gegensatz zu den „Geschlechtspapillen" — verhältnismäßig spärliche Blutgefäßcapillaren, enthalten vielmehr sehr zahlreiche, nach den verschiedensten Richtungen getroffene Nervenstämmchen.

Talgdrüsen kommen im Bereiche der „Geschlechtspapillen“ entweder gar nicht vor, oder sie sind daselbst in geringer Zahl und wenig ausgebildet, während sie in der der „Papillarzone“ angeschlossenen „Talgdrüsenzone“ sehr reichlich und mächtig entwickelt sind.

30 Jahre alte Frau (Leichenmaterial). Typischer Befund.

Die eingehende Untersuchung des äußeren Genitales von Frauen in der *zweiten* Lebenshälfte begegnete großen Schwierigkeiten, und ich mußte mich daher mit verhältnismäßig spärlichen Zahlen begnügen. Zur Untersuchung gelangte eine Reihe älterer Frauen auf der Dermatologischen Abteilung des Herrn Primarius *Rusch* im Wiedener Krankenhaus, des weiteren eine Reihe von Leichen älterer Frauen. Im Vergleich zu der großen Zahl der untersuchten Frauen, die in geschlechtsreifen Lebensabschnitten standen, ist die Summe der hier vorgenommenen Untersuchungen bescheiden, und daher sind auch die sich aus ihnen ergebenden Schlußfolgerungen *mit Vorsicht* zu verwerten. Das Material der Wiener Siechenhäuser konnte ich leider aus äußeren Gründen nicht heranziehen.

56 Jahre alte Frau. Querschnitt durch das kleine Labium senkrecht zur Hartschen Leiste. Stark pigmentiertes Individuum. Eine ausgesprochene Scheidung in „Talgdrüsen-“ und „Papillarzone“ läßt sich nicht erkennen. Allenthalben erscheinen die Coriumpapillen relativ niedrig, und vorspringende Erhabenheiten nach Art der „Papillae genitales“ sind nicht vorhanden. Die Bindegewebsdifferenzierungen sind die gleichen wie bei den oben geschilderten Fällen, Nervenendkörperchen wurden jedoch in einer Reihe von Schnittten *nicht* aufgefunden.

60 Jahre alte Frau. Gleiche Schnittführung. Mäßig atrophisches Genitale. „Papillae genitales“ sind nicht vorhanden, hingegen *noch vereinzelte, in die Tiefe des Coriums reichende Retezapfen.* Stellenweise ist die Schleimhautatrophie auch mikroskopisch deutlich wahrnehmbar; die Epithelcoriumgrenze stellt dann eine gerade gestreckte Linie dar. Die Bindegewebsdifferenzierungen sind die gleichen wie bei den anderen Fällen. Nervenendkörperchen wurden nicht aufgefunden.

Zu den bereits gemachten Ausführungen möchte ich noch in einer *zusammenfassenden* Schilderung des histologischen Substrates der „Geschlechtspapillen“ folgendes hinzufügen:

Das echten Hautcharakter zeigende Epithel zeigt neben dem mehr oder weniger verdickten Rete (siehe auch weiter unten) ein deutliches, wenn auch schmales Stratum granulosum und eine ausgeprägte, kernlose Hornschicht. Von dieser Regel kommen jedoch zahlreiche Abweichungen vor, die durch zweierlei bedingt sein dürften: 1. durch individuelle Momente, wie z. B. zartere Beschaffenheit der Innenfläche der kleinen Labien bei einzelnen Frauen, während sie bei anderen eine mehr trockene Beschaffenheit aufweist, und 2. durch örtliche Momente, wie Feuchtigkeit und Wärme, die zur Maceration des Epithels führen, derart, daß (namentlich in cadavere) Stratum granulosum und corneum fehlen und selbst die oberflächlichen Reteschichten abgestoßen werden.

In gut erhaltenen Präparaten findet man das Epithel entweder stärker gewuchert, wobei ich vereinzelte Male mehrkernigen Epithelzellen begegnet bin, oder es erscheint durch die stark in die Höhe reichenden Coriumpapillen sogar verdünnt. Die Verschmächtigung des über den Papillenspitzen lagernden Epithels kann so weit gehen, daß letzteres sich nur auf eine zweireihige Zellschicht beschränkt.

Die Basalzellenschicht zeigt (bei pigmentierten Individuen), entsprechend der jeweiligen Pigmentierung der kleinen Labien, einen verschieden starken Pigmentgehalt.

Zuweilen sieht man im Epithel Zellen und Zellgruppen mit zentral gelagertem Kern, während das Protoplasma ganz hell, ödematös ist und einen mehr oder

weniger angedeuteten, zarten, wabigen Bau zeigt; andere Male ist der Kern peripher verlagert und sichelförmig gestaltet und das Zellprotoplasma vollkommen hell und durchsichtig. Diese Veränderung ist keinesfalls irgendwie für die „Geschlechtspapillen" charakteristisch, da man ihr auch sonst bei der Untersuchung der Schleimhaut des Genitales begegnet. Sie stellt höchstwahrscheinlich den Ausdruck *sekretorischer Vorgänge* im Epithel dar, jedoch habe ich bisher dieses Vorkommnis nicht weiter beachtet.

Das Bindegewebe ist, wie neuerlich zusammengefaßt gesagt sei, locker gewebt und zeigt in den oberflächlichen Anteilen noch häufig den Charakter eines unreifen, durch großen Zellreichtum ausgezeichneten Gewebes; es ist der Sitz sehr zahlreicher, capillarer und präcapillarer Gefäße, die oft klaffend, mit Blut strotzend gefüllt, fast den Eindruck eines erektilen Gewebes nach Art eines Corpus cavernosum machen.

Ziemlich häufig finden sich in der „Papillarzone" größere und geringere Ansammlungen lymphatischen Gewebes, das bekanntlich in Spuren einen regelmäßigen Bestandteil der Schleimhaut des Genitales darstellt. Ausgesprochene Lymphfollikel habe ich vermißt. Ferner begegnet man zerstreut angeordneten Bindegewebszellen, Lymphocyten und auch Plasmazellen, die bekanntlich auch im normalen Gewebe vorkommen.


Abb. 2.

Die Coriumpapillen sind stark verlängert und meist auch etwas verbreitert; sie stellen, vom Epithel bekleidet, die „Papillae genitales" dar. Durch Einsenkungen des Epithels werden Sekundär- und selten auch Tertiärpapillen abgefurcht.

Die „Papillae genitales" sind die Träger der Terminalkörperchen (Gefühlskörperchen); diese bilden den wichtigsten Bestandteil der „Geschlechtspapillen" und weisen auf ihre spezielle Funktion hin (Abb. 2). Bemerkenswerterweise ergeben die bei verschiedenen Lebensperioden vergleichend vorgenommenen histologischen Untersuchungen, daß die Terminalkörperchen *vor* der Ausbildung der „Geschlechtspapillen" auftreten.

In der Regel zeigen die Gefühlskörperchen, denen hier zweifellos die Rolle reizempfangender Sinnesapparate zukommt, den Typus der Krauseschen Endkolben, während Meissner-Wagnersche Tastkörperchen im Bereiche der „Papillarzone" verhältnismäßig selten angetroffen werden. Wegen zahlreicher Ähnlichkeiten läßt sich allerdings nicht stets die Entscheidung treffen, zu welcher der beiden erwähnten Typen von Gefühlskörperchen die beobachteten Gebilde gehören. Vater-Pacinische Körperchen habe ich bei meinen Untersuchungen über die „Papillarzone" nicht angetroffen.

Die Gefühlskörperchen habe ich am leichtesten bei in viva excidiertem und in Zenker fixiertem Material nachgewiesen. Ihre Zahl ist oft beträchtlich, wobei sie sich in fast regelmäßigen Abständen angeordnet in den Schnitten nachweisen lassen. Sie liegen in den „Papillae genitales", in dem lockeren, den Charakter eines kavernösen Gewebes zeigenden Bindegewebe eingebettet und häufig zum Teil von erweiterten Blutcapillaren umschlungen.

Häufig findet man das Genitalnervenkörperchen die Mitte der „Geschlechtspapille" einnehmend, und zwar in der Einzahl; in anderen Fällen kann eine Ge-

schlechtspapille auch zwei Genitalnervenkörperchen beherbergen, die dann entweder knapp untereinander liegen oder in einiger Entfernung und daher in verschiedener Höhe der „Geschlechtspapille", derart, daß das eine Körperchen gewissermaßen das Zentrum der Papille bildet, während das zweite an die untere Grenze derselben zu liegen kommt. Ferner finden sich hier und da Genitalnervenkörperchen auch knapp unterhalb des Epithels vor, und schließlich bin ich in einzelnen Fällen Gefühlskörperchen (meist vom Typus der Meissner-Wagnerschen Körperchen) hauptsächlich in der subpapillären Bindegewebsschicht begegnet. Letztere ist ungemein reich an größeren und kleineren, oft förmliche Konvolute bildenden Nervenstämmchen, von denen die Terminalfasern zu den Genitalnervenkörperchen abzweigen (Abb. 3 und 4).

In *technischer* Hinsicht empfiehlt es sich, um einen genauen Einblick in den mikroskopischen Bau und in das Verhalten der „Papillae genitales" zu erhalten, die Schnitte sowohl parallel als auch senkrecht zur Hartschen Leiste zu führen.



Abb. 3.

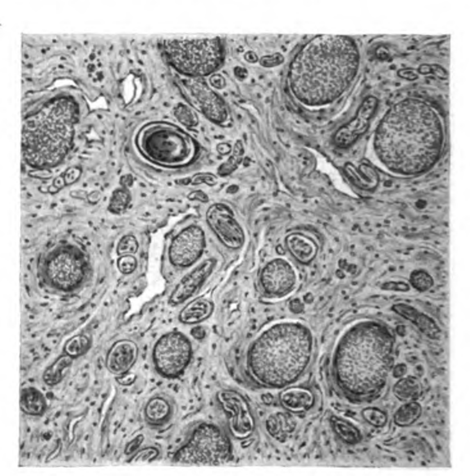


Abb. 4.

Die gewonnenen histologischen Bilder stimmen bei den innerhalb der Geschlechtsreifeperiode befindlichen Personen im wesentlichen miteinander überein und zeigen nur Schwankungen in der Zahl der „Geschlechtspapillen" und in dem Grade ihrer Ausbildung, was wohl — vollkommen entsprechend den schon makroskopisch erhobenen Befunden — mit individuellen Unterschieden zusammenhängen dürfte.

Ob sich Differenzen in der Ausbildung der „Papillarzone", je nach der mehr oder weniger ausgeprägten sinnlichen (erotischen) Veranlagung der untersuchten Mädchen und Frauen, nachweisen lassen, konnte ich nicht einwandfrei feststellen; eine Reihe von Beobachtungen scheint für die Möglichkeit eines diesbezüglich bestehenden, engeren Zusammenhanges zu sprechen, desgleichen scheint ein Zusammenhang zwischen

der Intensität der Ausbildung der „Papillarzone“ und einer starken Entwicklung der kleinen Schamlippen zu bestehen.

Was die Befunde im Greisenalter betrifft, so bildet, wie bereits erwähnt, die verhältnismäßig geringe Zahl der untersuchten älteren Frauen eine Fehlerquelle; doch kann als sicher angenommen werden, daß individuelle Momente eine Rolle spielen. Diese bringen es offenbar mit sich, daß in vereinzelten Fällen trotz ausgesprochener Atrophie des Genitales Reste von „Geschlechtspapillen“ vorhanden waren. Es wäre jedoch in weiteren Untersuchungen der Frage nachzugehen, ob die Nervenendkörperchen in derart atrophischen Genitalien erhalten bleiben.

Schließlich möchte ich noch anführen, daß man unter Umständen, da in unseren Breitegraden die „Papillarzone“ sich erst nach dem 12. Lebensjahr auszubilden pflegt, aus einer genauen Inspektion des äußeren weiblichen Genitales Schlußfolgerungen auf das *Alter* des Individuums ziehen könnte, was vielleicht in *forensischer* Hinsicht einige Bedeutung gewinnen dürfte.

Welche Schlußfolgerungen lassen sich nun aus meinen hier ausführlich mitgeteilten Untersuchungen ziehen? Dürfen wir noch die kleinen Schamlippen als „indifferente Bildungen ohne eine bestimmte Funktion“ (*L. Bolk*) deuten?

Aus sämtlichen Untersuchungsergebnissen geht meines Erachtens hervor, daß die kleinen Schamlippen nicht nur als mechanische Begrenzungen (seitliche Wände) des Vestibulum vaginae, also eines Teiles des Begattungsschlauches, betrachtet werden dürfen, sondern daß *sie auch als Sitz oder als vorgeschobene Träger eines reizempfangenden Sinnesapparates zu gelten haben.* Der am äußeren Geschlechtsteil lokalisierte Wollustapparat des Weibes erscheint nach meinen Untersuchungen nicht allein in der Klitoris ausgebildet, sondern wird auch, von letzterer örtlich vollkommen getrennt, von der an der Innenfläche der kleinen Schamlippen befindlichen „Papillarzone“ dargestellt. Die Rolle der „Geschlechtspapillen“, ihr funktionelles „In-Szene-Treten“, haben wir uns folgendermaßen vorzustellen: Durch die Füllung und Anschwellung des Bulbus vestibuli kommt es zu einer *Vorwölbung* der kleinen Schamlippen, wodurch eine Verengerung des Querdurchmessers des Vestibulum vaginae, also eine Verengerung desselben beim Einführen des Penis bedingt wird (*Gegenbaur*): *reizerregender* Apparat. Die an der Innenfläche der kleinen Schamlippen befindlichen „Geschlechtspapillen“ dienen nun als vorgeschobene Fühler, die durch Berührung mit dem eindringenden erigierten Penis als *reizempfangende* Apparate zur Vermittlung und Steigerung von Wollustgefühlen dienen. Die mitunter stärker ausgebildeten „Leisten“ (siehe die oben gegebene Beschreibung letzterer) dienen offenbar auch als Reibungsstellen und stellen daher auch mechanische Reizmittel dar.

Das als „Papillarzone" beschriebene Wollustorgan setzt sich, wie in dieser Arbeit geschildert wurde, aus der großen Zahl der „Geschlechtspapillen" zusammen, die in regelmäßig-gesetzmäßiger Anordnung und in verschieden starker Ausbildung im *mittleren* Anteil der Innenfläche der kleinen Schamlippen sitzen. Namentlich dieser *Sitz* bzw. die *Lage* der „Papillarzone" weist auf die Bedeutung der „Papillae genitales" im Sinne eines *reizempfangenden* Wollustorganes hin. Des weiteren auch die morphologische Beschaffenheit der Gebilde in Form von Wärzchen und Excrescenzen, deren große Zahl mitunter dem tastenden Finger sogar das Gefühl einer mäßig rauhen Oberfläche an der Schleimhaut der kleinen Schamlippen verursacht. Infolge ihres *erektilen* Baues (siehe die histologische Schilderung) bilden die „Geschlechtspapillen" während des Begattungsaktes *Hervorragungen*, die mit zahlreichen *Nervenendkörperchen* ausgestattet sind und dem eindringenden Penis entgegengehalten werden, wobei sie Wollustgefühle vermitteln. Schließlich spricht für die hier auseinandergesetzte Rolle der „Geschlechtspapillen" eindringlich das *zeitliche* Moment ihrer Ausbildung; denn sie treten erst in der Pubertät auf, um während der Geschlechtsreife des Weibes die Höhe ihrer Funktion zu erreichen. Sie werden daher beim Foetus, beim Neugeborenen und beim weiblichen Kinde vermißt, und desgleichen bilden sie sich auch, wie es scheint, im Klimakterium zum großen Teil zurück.

Entwicklungsgeschichtlich stellen die „Geschlechtspapillen" ein *Haut*sinnesorgan dar, das vom Ektoderm (oder genauer gesagt: von der *Parenchymhaut* im Sinne *Kromayers*) abzuleiten ist, und das daher manchmal auch eine etwas stärkere Pigmentierung aufweisen kann.

Nach vorliegenden Untersuchungen und nach den in der Literatur sich vorfindenden Angaben besitzt daher das vom Praeputium clitoridis als Falte caudalwärts sich vorschiebende kleine Labium eine *doppelte* Funktion: einmal als *Sinnesorgan* und ferner, infolge reichlichen Auftretens und starker Entwicklung von Talgdrüsen, wohl auch die Rolle eines für bestimmte Zwecke am äußeren Genitale mit der Fähigkeit der *Fettsekretion* ausgestatteten Organes. Für die Auffassung, daß *der physiologische Zweck der kleinen Schamlippen wohl hauptsächlich dem Geschlechtsleben des Weibes dienen dürfte*, spricht die Tatsache, daß beide hier in Kürze angeführten Funktionen dieses Körperabschnittes anatomische Begründung in Gebilden finden, die vornehmlich durch ihren *temporären* Bestand bzw. durch ihre *stärkere* Ausbildung in der Pubertät und während der Geschlechtsreife des Weibes im hohen Maße charakterisiert sind. Denn auch die freien Talgdrüsen, die beim erwachsenen geschlechtsreifen Weib ein konstantes Vorkommnis an den Schamlippen darstellen, werden beim Foetus und beim Neugeborenen vermißt, da die erste Anlage einzelner Drüsen gegen Ende des 2. Jahres und ihre

Reifung sich erst im 3.—6. Lebensjahr vollzieht. Wie *Ruge* ausführt, ist auch bereits von verschiedenen Autoren ein Zusammenhang der Talgdrüsen mit den geschlechtlichen Funktionen betont worden. Für diese Ansicht spricht die starke Entwicklung der Talgdrüsen bei Schwangeren sowie ihre teilweise Atrophie bei Beginn des Klimakteriums. Ob sie aber *nur* geschlechtlichen Funktionen dienen, bleibt dahingestellt, da man einerseits funktionsfähige Talgdrüsen schon in früher Kindheit findet und andererseits auch im höheren Alter ein Teil der Drüsen erhalten bleibt. Höchstwahrscheinlich erfüllt die stärkere Ausbildung der Talgdrüsen bzw. die vermehrte Fettsekretion während der Geschlechtsreife die Aufgabe einer Schutzeinrichtung des äußeren Genitales gegenüber den gerade während dieses Lebensabschnittes ihm drohenden Schädlichkeiten (Traumen, Infektion usw.). Immerhin verdient die Tatsache Beachtung, daß sowohl die Talgdrüsen als auch die „Geschlechtspapillen" im Klimakterium und namentlich im höheren Alter verkümmern bzw. sich auch gänzlich zurückbilden können, nachdem ihre physiologische Bestimmung erloschen ist, während sie in der Periode der Geschlechtsreife den Höhepunkt ihrer Entwicklung erreichen.

Literatur.

[1]) *Bergh, R.*, Symbolae ad cognitionem genitalium externum feminarum. Monatsschr. f. prakt. Dermatol. **19** u. **24**. 1894 u. 1897. — [2]) *Bischoff, Th.*, Vergleichende anatomische Untersuchungen über die äußeren weiblichen Geschlechtsorgane des Menschen und der Affen. Abhandl. d. k. bayr. Akad. d. Wiss. **13**. — [3]) *Bolk, Louis*, Beiträge zur Affenanatomie. VI. Zur Entwicklung und vergleichenden Anatomie des Tractus urethrovaginalis der Primaten. Zeitschr. f. Morphol. u. Anthropol. **10**. 1907. — [4]) *Carrard, H.*, Beiträge zur Anatomie und Physiologie der kleinen Lippen. Zeitschr. f. Geburtsh. u. Gynäkol. **10**. 1884. — [5]) *Darwin, C*, Die Abstammung des Menschen und die geschlechtliche Zuchtwahl. — [6]) *Dohrn*, Zeitschr. f. Geburtsh. u. Gynäkol. **11**. 1885. — [7]) *Ellenberger* und *Baum*, Handbuch der vergleichenden Anatomie der Haustiere. Berlin. 13. Aufl. — [8]) *Ellenberger* und *Müller*, Handbuch der vergleichenden Anatomie der Haustiere. Berlin 1896. 18. Aufl. — [9]) *Fischer, Eugen*, Beitrag zur Anatomie der weiblichen Urogenitalorgane des Orang-Utan. Morph. Arb. **8**, 153. — [10]) *Fugger*, De singulari clitoridis in simiis generis Atelis magnitudine et conformatione. Diss. inaug. anat. Berolin 1835. — [11]) *Gegenbaur*, Grundzüge der vergleichenden Anatomie. — [12]) *Löwy, J.*, Über den Bau des Rete Malpighi der Haut der männlichen und weiblichen Geschlechtsorgane. Arch. f. mikroskop. Anat. **53**, 103. — [13]) *Neumann, J.*, Lehrbuch der venerischen Krankheiten und der Syphilis. Wien 1888. — [14]) *Ruge, Karl*, Die Talgdrüsen der großen und kleinen Labien. Zeitschr. f. Geburtsh. u. Gynäkol. **51**. 1899. — [15]) *Torsten Pehrson*, Beiträge zur Kenntnis der äußeren weiblichen Genitalien bei Affen, Halbaffen und Insektivoren. Anat. Anz. **46**, 161. — [16]) *Winckel*, Pathologie der weiblichen Sexualorgane. 1881.

(Aus der Klinik für Haut- und Geschlechtskrankheiten der Saratower Universität. [Vorstand: Prof. Dr. *P. Grigorjew*].)

Zur Kenntnis des multipeln idiopathischen hämorrhagischen Sarkoms (Kaposi).

Ein Fall von Metastasen in den inneren Organen.

Von

Prof. Dr. **P. S. Grigorjew**.

Mit 4 Textabbildungen.

(Eingegangen am 7. August 1923.)

1. Fall. O. E. Tsch., 54jähriger Bauer. Familienanamnese ohne Belang. Kein Alkoholismus, keine Syphilis. Aufgenommen 18. I. 1918.

Im Sommer 1913 stellten sich, nach einer Erkältung, rheumatische Schmerzen in den unteren Extremitäten ein. Gleichzeitig erkrankte T. an Fieber, scheinbar an Malaria, deren Anfälle sich einige Monate lang wiederholten. Im Frühling 1914 entwickelte sich allmählich eine Anschwellung beider Beine: am linken Bein Anschwellung des Fußes und Unterschenkels bis zum Knie, am rechten nur am Fuße. Die Haut der geschwollenen Füße war gerötet und heiß. Zugleich stellten sich in den Beinen heftige Schmerzen ein, die das Gehen erschwerten. Im Winter 1914 zeigten sich an den Zehen kleine Knoten, die nach und nach größer wurden. Im Jahre 1916 nahm die Haut der affizierten Zehen allmählich eine schiefergraue Färbung an. Zu Anfang des Jahres 1916 erschienen kleine Knoten an den Händen. Dem ging eine starke Anschwellung der Arme voran, die sich besonders an den Vorderarmen bemerkbar machte. Die Knötchen an Händen und Füßen vergrößerten und vermehrten sich allmählich, verdichteten sich an der Peripherie, verschwammen ineinander, und auf diese Weise nahm die Affektion nach und nach ihre gegenwärtige Gestalt an. Pat. klagt über Schmerzen in den Beinen und hat Beschwerden beim Gehen.

Der Kranke ist mittelgroß, wiegt 55 kg, Pannicul. adipos. mäßig entwickelt. Innere Organe ohne Befund.

Hautstatus: Auf der Rückseite der linken Hand (Abb. 1) findet sich eine flache Geschwulst von beinahe kreisrunder Form. Ihre Dimensionen: Durchmesser 5 cm; Höhe 1 cm. Die Farbe der Geschwulst blaurot. Die Oberfläche fast glatt; nur hier und da sind kleine, den Charakter eingezogener Narben tragende Vertiefungen und eine geringe Menge durchscheinender Schuppen zu sehen. Der Rand der Geschwulst ist festonartig. An der Peripherie sieht man die Initialelemente, aus deren Zusammenfließen die geschilderte Geschwulst sich gebildet hat: es sind runde Knötchen von der Größe eines Hanfkornes, von normaler Hautfarbe und mit der Haut verschiebbar. Die Konsistenz der Geschwulst im Zentrum ist teigig, in der Peripherie derb elastisch. Von der normalen Haut ist die Geschwulst scharf abgegrenzt; keinerlei Erscheinungen von akuter Entzündung sind an der Peripherie bemerkbar. Sogar ein ziemlich energischer Druck auf die-

selbe verursacht keine Schmerzen. Neben derselben sitzt ein kirschgroßer Knoten von blauroter Färbung und fast knorpeliger Konsistenz. Im mittleren Drittel der Dorsalseite des Vorderarmes befindet sich ein flaches kleinhandtellergroßes Infiltrat von ganz unregelmäßiger Form. Auch dieses besteht aus zusammengeflossenen Initialknötchen und ist in allen übrigen Einzelheiten der oben beschriebenen Geschwulst auf der Rückfläche der Hand analog. Analoge Veränderungen fanden sich auch am rechten Handrücken und Vorderarm (Abb. 1). Die durch Knoten und Infiltrate nicht affizierte Cutis stellt sich als völlig normal dar, wenn man von einer geringen Atrophie senilen Charakters absieht.

Der linke Fuß und der Unterschenkel sind geschwollen; die Schwellung ist auf der Rückfläche des Fußes von den Zehen bis zum Sprunggelenk stark ausgeprägt. Nach oben hin verringert sie sich allmählich. Die Färbung der



Abb. 1.

Haut des linken Unterschenkels und des Fußes hat eine leicht blaurote Nuance. Die Epidermis auf der Rückseite des Fußes löst sich in ganzen Schichten los. Das Maximum der Veränderungen konzentriert sich auf die Haut der II., III. und IV. Zehe. Die Haut ist daselbst mit dunkelroten, derbelastischen, eng zusammengedrängten, hanfkorn- bis kirschkerngroßen Knoten bedeckt. Auf den einander berührenden Zehenflächen ist die Epidermis der Knoten maceriert und hat sich stellenweise abgestoßen, so daß sich kleine Erosionen gebildet haben, hier und da entstanden zwischen den Knoten mäßig tiefe Rhagaden, die bei Bewegung der Zehen Schmerz verursachten.

Die Anschwellung des rechten Unterschenkels ist bedeutend schwächer ausgeprägt. Am Fuße jedoch erreicht sie ungefähr denselben Grad wie links. Die Veränderungen der Haut sind hier sehr hochgradig. Die Rück- und Seitenflächen der Zehen sind fast überall von schwärzlichen Knoten eingenommen, die zu höckerigen Infiltraten zusammengeflossen sind. Die Dimensionen dieser Knoten variieren von der Größe eines Hanfkornes bis zu der eines Kirsch-

kerns. Infolge gegenseitigen Druckes ist ihre Form unregelmäßig. Die kleineren Elemente sind derb, von beinahe Knorpelkonsistenz; die größeren lassen sich leicht zusammendrücken, machen den Eindruck dickwandiger, mit Flüssigkeit angefüllter Bläschen. Auch hier zwischen den Zehen Erosionen und Rhagaden.

Vom rechten äußeren Fußknöchel, die Rückfläche des Fußes in schräger Richtung nach der zweiten und dritten Zehe hin kreuzend, zieht sich ein Beet, das aus dicht aneinander liegenden Knötchen und Knoten von der Größe eines Hanfkornes bis zu der einer Kirsche besteht. Ihre Farbe ist cyanotisch; die Konsistenz derb elastisch. Sie heben sich scharf von der normalen Haut ab und zeichnen sich durch Mannigfaltigkeit der Form aus, die bald halbkugelig, bald ganz unregelmäßig ist. Damit sind die pathologischen Erscheinungen an der Haut erschöpft. Die Schleimhäute sind frei.

Histologische Untersuchung.

Zur histologischen Untersuchung werden 3 Knötchen entnommen:

1. Ein frisches Initialknötchen von der Größe eines Hanfkornes; es erhob sich kaum merklich über das Niveau der Haut und ließ sich nur in der Dicke derselben als knorpelhartes, nicht schmerzhaftes Gebilde mit unveränderter Hautoberfläche fühlen.

2. Ein reifer Knoten von Nußgröße, derber Konsistenz, über das Hautniveau etwas erhaben, von cyanotischer Farbe.

3. Ein Teil des alten, kompakten, derben, schiefergrauen Infiltrates vom linken Vorderarm; dieser Herd zeigte deutliche Merkmale retrograder Entwicklung. Alle excidierten Stückchen wurden in einer gesättigten Sublimatlösung fixiert, in aufsteigendem Alkohol gehärtet und in Paraffin eingebettet. Die Schnitte wurden gefärbt: mit Hämatoxylin-Eosin, nach *van Gieson*, mit Lithiumcarmin (*Orth*), Pikro-Indigocarmin, nach *Weigert* auf elastische Fasern, nach *Unna-Pappenheim* auf Plasmazellen, nach *Gram* und *Ziehl-Neelsen* auf Bakterien.

Biopsie Nr. 1.

In den unteren Partien des Coriums, bis in die Subcutis reichend, findet sich ein unregelmäßig begrenzter Herd dichter Zellinfiltration. Dieser Herd ist rings-um durch eine ziemlich deutlich ausgedrückte Kapsel von dem gesunden Gewebe abgegrenzt. Die Kapsel besteht aus Fasern kollagenen Bindegewebes, die bedeutend kompakter sind als in den übrigen Partien des Coriums.

Der Knoten selbst besteht aus Zellzügen, die sich nach verschiedenen Richtungen verflechten. Die Zellen selbst erscheinen bei van Giesonfärbung hellbraun bis gelblich gefärbt. Zwischen den Zellzügen sind dünne Schichten kollagenen Bindegewebes bemerkbar, die mit der Knotenkapsel zusammenhängen. In den Zentralteilen des Knotens, besonders aber an der Peripherie desselben unter der Kapsel sind zahlreiche Anhäufungen von Erythrocyten zu bemerken. Das ganze Knötchen ist von zahlreichen Spalten von spindelähnlicher oder ovaler Form durchquert. In einigen von ihnen sind Erythrocyten in ziemlich großer Menge bemerkbar. In den peripheren Teilen des Knotens, wo diese Spalten häufiger sind, bietet sich dem Auge ein Bild, das an die Angiocavernome erinnert. Schon bei schwacher Vergrößerung kann man bemerken, daß in dem Knotengewebe in beträchtlicher Menge schräg oder quer oder der Länge nach durchschnittene Blutcapillaren und Gefäße, verbreitert und mit verdickten Wänden versehen, sich finden.

Bei Untersuchung der Präparate mit schwacher Vergrößerung (siehe Abb. 2) kann man sich leicht davon überzeugen, daß die den Geschwulstknoten bildenden Zellen im Längsschnitt einen spindelartigen Zelleib und einen großen ovalen Kern

haben; im Querschnitt erscheint der Zellkörper rund, der Kern klein und hat gleichfalls runde Form. Die Zellen liegen stellenweise sehr kompakt und dicht aneinander. Solche Partien sind dem Bilde des Sarcoma fusocellulare völlig identisch. Stellenweise sind die Zellzüge durch Längsspalten voneinander getrennt, die mit Erythrocyten angefüllt sind.

Diese Spalten sind längs durchschnittene Capillaren. Ihr Durchmesser ist sehr verschieden: bald übersteigt er kaum die Dimensionen eines Erythrocyten, bald ist er sehr breit. Besonders große Dimensionen erreichen die erweiterten Capillaren in den an der Kapsel gelegenen Partien des Knotens. Hier sind sie sehr breit, liegen dicht aneinander und sind nur durch zwei Reihen Endothelien voneinander getrennt. Um das Lumen der Capillaren liegen die Zellen konzentrisch, und es ist schwer, auch nur irgendwelchen morphologischen Unterschied zu bemerken zwischen den die Capillaren auskleidenden Endothelien und den Zellen, die nach außen von denselben liegen und einen Bestandteil der Zellzüge des Knotens bilden; es macht den Eindruck, als nähmen die Zellzüge der Geschwulst ihren Anfang in der Nähe der Capillaren von der Adventitia der Blutgefäße oder sogar vom Endothel.

Zwischen den Zellzügen ziehen an der Peripherie des Knotens in größerer, im Zentrum desselben in geringerer Menge, dünne Schichten von Fasern von kollagenem Bindegewebe. Diese Fasern stehen, wovon man sich leicht in den nach *van Gieson* gefärbten Präparaten überzeugt, in Verbindung mit der Kapsel des Geschwulstknotens einerseits und mit der Adventitia der feinen und größeren Blutgefäße andererseits. Was die Details der Struktur der Knotenzellen selbst betrifft, so handelt es sich dabei um ziemlich lange ovale und spindelförmige Elemente mit einer geringen Menge blassen, nicht scharf umgrenzten und beinahe homogenen Protoplasmas (wenn die Zellen kein Pigment enthalten, wovon noch weiter unten die Rede sein wird).

Der Kern präsentiert sich vorzugsweise als ovalgedehntes Bläschen mit Chromatin, das in winzigen Körnchen über seinen Körper hin verstreut ist und hier und da in größeren Körnchen vorkommt. Beinahe ebenso oft, wie die oben beschriebenen Zellen, begegnen wir Zellen von etwas anderem Charakter. Ihr Körper ist stärker gedehnt, schmaler; der Kern hat die Form eines langen Stäbchens mit abgerundeten Enden. Diese Elemente färben sich intensiver als die Zellen des ersten Typus, besonders ihr Kern.

Spärliche Kariokinesen, vereinzelt auch in den Zellen der Capillarwände.

Pigment findet sich in großer Menge sowohl in dem Geschwulstknoten als auch in dessen nächster Umgebung. Es besteht aus Körnern von unregelmäßig runder Form und verschiedener Größe, von winzigen Stäubchen bis zu Klumpen von der Größe eines Erythrocyten.

Die feineren Körnchen sind gelblich, die gröberen bräunlich. Das Pigment liegt fast ausschließlich extracellulär, und die Eisenreaktion ist überall deutlich ausgedrückt.

Die Behauptung *Chitrowos*, als würden die Erythrocyten nicht selten von den Geschwulstzellen verschlungen, fand ich nicht bestätigt; die Erythrocyten fanden sich den Zellen angelagert, jedoch nicht innerhalb derselben.

Die die oben beschriebenen Spalten ausfüllenden Erythrocyten haben ihre Form vollständig bewahrt, wie auch die Fähigkeit, sich zu färben. Stellenweise kommen übrigens auch Erythrocyten vor, die in Bröckchen zerfallen.

Die Wände neu gebildeter Capillaren kleinsten Kalibers bestehen nur aus 2—3 Zellen, die zu einem geschlossenen Ringe verbunden sind.

Häufig schließen sich von außen an die einschichtigen Wände der Capillaren konzentrisch Zellen an, die mit dem Endothelium der Capillaren und mit den

Geschwulstzellen identisch sind. Die in unmittelbarer Nähe der Geschwulst befindlichen Arterien kleineren Kalibers haben etwas verdickte Wände.

Das diese Arterien bedeckende Endothel stellt sich öfters als aufgequollen dar und zeigt oft eine perinucleare Vakuole von bisweilen bedeutender Größe.

Das elastische Gewebe in den zentralen Teilen des Knotens fehlt fast gänzlich und findet sich hier nur in den Wänden der größeren Blutgefäße. Qualitative Veränderungen an demselben lassen sich nicht feststellen. An der Peripherie des Knotens, d. h. in der Kapsel und deren Umgebung, ist die Quantität und Qualität der elastischen Fasern normal.

Plasmazellen werden nur an der Peripherie des Knotens unter der Kapsel. in Gestalt unbedeutender Anhäufungen angetroffen, die sich um die Blutgefäße oder in deren unmittelbarer Nähe gruppieren.

Hier kommen auch einzelne Mastzellen vor. In der Tiefe des Knotens fehlen sowohl jene als auch diese Elemente.

Was den Bau der übrigen Cutis anbelangt, so ist sogar in den dem Geschwulstknoten zunächst liegenden Partien nichts Anormales zu bemerken.

Biopsie Nr. 2.

In den Präparaten eines reiferen Geschwulstknotens stellt sich das Str. corneum und das Str. Malpighi als völlig normal dar. Im Str. basilare ist der Reichtum an gelbbraunem Pigment, das stellenweise die ganze Zelle ausfüllt, auffällig.

Das Str. papillare zeigt deutliche Quellung. Die Papillen sind kolbenartig, haben ihre faserige Struktur verloren und sind arm an Zellelementen. Die Fasern des kollagenen Gewebes sind durch die Ödemflüssigkeit auseinandergedrängt. Die Capillaren erscheinen verbreitert.

Im Str. subpapillare sind die Capillaren gleichfalls verbreitert und bedeutend vermehrt. Hier und da finden sich Zellenanhäufungen von unregelmäßigem Kontur verstreut, bestehend aus fixen Zellen, spärlichen Mastzellen, zahlreichen Plasmazellen, vereinzelten Lymphocyten und zahlreichen spindelförmigen Zellen mit großem, chromatinarmem, bläschenförmigem Kern. Die letzteren Zellen ähneln einerseits dem die Capillaren auskleidenden Endothelium, andererseits den im Protokoll der Biopsie 1 beschriebenen Geschwulstzellen. Stellenweise gruppieren sich diese Elemente in größerer Zahl und schließen sich zu Zügen zusammen, die sich nach den tiefer liegenden, massiveren Anhäufungen von Geschwulstzellen, den Geschwulstknoten hinziehen. Zwischen den Zellen, zum Teil aber auch innerhalb der spindelförmigen Zellen, sind Bröckchen und Häufchen gelbbraunen Pigments eingebettet.

In den oberen Teilen des Str. reticulare befinden sich viele, bisweilen sehr verbreiterte Blut- und Lymphcapillaren. In den ersteren sind bald in größerer, bald geringerer Menge Erythrocyten bemerkbar. Die letzteren enthalten eine amorphe, zum Teil faserig-körnige Masse mit vereinzelten Leukocyten. Dimension und Form dieser erweiterten Capillaren ist sehr mannigfaltig. Häufig stellen sie recht bedeutende Höhlen dar, die von einer Reihe von Endothelzellen ausgekleidet sind. In der mittleren und teilweise in der unteren Partie des Coriums findet sich ein ziemlich scharf umrissener Knoten von runder Form. An seiner Peripherie liegen zahlreiche, meist große Höhlen, die von einer Lage Endothelzellen ausgekleidet sind. Das Lumen ist in der Regel leer. Daneben sieht man zahlreiche, stark erweiterte Capillaren mit Erythrocyten gefüllt.

Ein interessantes Bild stellen diese Capillaren im Längsschnitt dar: an die aus Endothel bestehende Wand stoßen unmittelbar Züge von Zellen, deren Identität mit dem Endothel scharf hervortritt. Häufig gelang es, zu verfolgen, wie diese Züge sich in Zellzüge der Geschwulst fortsetzen und so gleichsam deren Anfang darstellen.

Der Knoten selbst weist nach seinem Bau eine fast völlige Übereinstimmung mit dem jungen Knoten der Biopsie Nr. 1 auf. Wenig erhebliche Abweichungen bestehen darin, daß das Bindegewebstroma des Knotens ausgeprägter erscheint als in dem jungen Knoten. Die Abgrenzung des Knotens von den gesunden Teilen der Haut ist hier weniger scharf, die Kapsel poröser, die Züge der Geschwulstzellen durchdringen sie in sehr verschiedenen Richtungen und senken sich in die Tiefe des Coriums. Dank diesem Umstande sind die tieferen Schichten des Coriums und sogar der Subcutis nach allen Richtungen von bisweilen ziemlich massiven Zügen von Geschwulstzellen durchzogen, enthalten eine Menge erweiterter Capillaren und größerer Blutgefäße, die mit Erythrocyten angefüllt sind.

Dann kommen in dem Knoten stellenweise sehr große Anhäufungen gelbbraunen Pigments vor in Gestalt von Bröckchen und Häufchen von verschiedener Größe. Das Pigment liegt größtenteils extracellulär, doch finden sich nicht selten auch spindelförmige Zellen (zum Teil Geschwulstzellen), deren Protoplasma mit Pigmentkörnern vollgepfropft erscheint.

Das kollagene Gewebe an der Peripherie des Geschwulstknotens hat scheinbar eine qualitative Veränderung erlitten: seine Büschel haben ihre faserige Struktur eingebüßt, sind homogen und zerfallen stellenweise in formlose Bröckchen und Krumen.

Die elastischen Fasern fehlen in den zentralen Teilen des Knotens; wenn sie jedoch vorkommen, so stets als Bestandteil der Wand von Blutgefäßen.

Unter den Elementen der Geschwulst — in dem kompakteren Teil derselben — werden weder Mast- noch Plasmazellen, noch Lymphocyten angetroffen.

Biopsie Nr. 3.

Die ganze Dicke des Coriums bis zur Subcutis ist von Zügen spindelförmiger, parallel gelagerter Zellen durchzogen, die sich nach den verschiedensten Richtungen durchkreuzen. Diese Züge sind durch Büschel kollagenen Bindegewebes getrennt, die sich, allmählich verfeinernd, als feinste Fasern zwischen den Geschwulstzellen verlieren, stellenweise aber in massiveren Zügen die kleinkalibrigen Arterien umgeben.

Auch in van Giesonpräparaten ließ sich nirgends eine direkte Verbindung der zarten Kollagenfäserchen mit den Geschwulstzellen feststellen. An Stellen mit wenig Kollagen bewahrten die Geschwulstzellen ihre gewöhnliche Form, wie sie oben charakterisiert wurde.

Wo die Geschwulstelemente gegenüber dem kollagenen Gewebe in den Hintergrund treten, stellen sich die Geschwulstzellen zusammengepreßt, geschrumpft dar, sind kleiner, haben einen länglichen Körper und Kern, wobei der letztere intensiv färbbar erscheint.

Zwischen den Gewebszellen finden sich zahlreiche, zum Teil zerfallene Erythrocyten und viele quer, schräg und längs durchschnittene Capillaren, die mit variierenden Mengen von Blutkörperchen angefüllt sind. Von Interesse ist die große Menge von Pigment in Form sehr zahlreicher Häufchen gelblichbrauner Körnchen von mannigfacher Dimension und Konfiguration.

Auch in diesem in retrograder Entwicklung befindlichen Knoten finden sich zahlreiche nach Größe und Form verschiedene Hohlräume, die teils Erythrocyten enthalten, teils leer sind. Ihrem Charakter nach sind diese Höhlen den oben beschriebenen völlig analog, ebenso die erweiterten, zum Teil neu entstandenen Blutgefäße. In den nach *Unna-Pappenheim* gefärbten Präparaten sind an den Stellen, wo die Geschwulstzellen kompakte Züge bilden, neben diesen ausschließlich Erythrocyten und Pigmentkörner zu sehen. Nur selten, dann aber immer in unmittelbarer Nähe der Blutgefäße, kommen einzelne Plasma- und Mastzellen vor. Dort aber, wo die Ge-

schwulstelemente minder kompakt lagern und durch Bindegewebsschichten getrennt sind, begegnen wir erheblich mehr Mastzellen und besonders viel Plasmazellen.

Je weiter man sich vom Zentrum des Geschwulstknotens entfernt, je größer an Zahl und Kaliber die Blutgefäße und Höhlen werden, desto erheblicher ist die Menge der Plasmazellen, so daß man stellenweise sogar ohne Übertreibung von einem „Plasmom“ sprechen kann.

In denselben Präparaten tritt mit voller Anschaulichkeit die Verteilung des Pigments im Gewebe hervor. In den Zentralteilen der Geschwulst, wo die Zellelemente mehr oder weniger dicht lagern, ist das Pigment ohne besondere Ordnung im ganzen Gewebe in Gestalt feiner Körnchen verstreut. Je näher man zur Peripherie des Knotens kommt, desto mehr Pigment findet sich, desto gröber sind die Körnchen. Das meiste Pigment wird aber in dem den Knoten umgebenden Gewebe angetroffen. Hier lagert es in großen Haufen in Form von Bröckchen von verschiedener Größe, die bisweilen die Dimensionen eines Erythrocyten übertreffen.

Das elastische Gewebe fehlt vollständig an den Stellen dichter Lagerung der Geschwulstzellen. Nur in den Wänden größerer Blutgefäße, falls sie in den Zentralteilen des Knotens auftreten, haben sich die elastischen Fasern erhalten.

In den Bindegewebsschichten zwischen den Zügen der Geschwulstelemente hat sich das elastische Gewebe erhalten, färbt sich aber nach *Weigert* schwach, was anscheinend auf eine qualitative Veränderung desselben hinweist.

Umgekehrt tritt es in mit Hämatoxylin-Eosin gefärbten Schnitten in Gestalt scharf umrissener elastischer Fasern von blauer Farbe hervor. Auch dieser Umstand deutet auf qualitative Veränderungen hin: das Elastin hat sich in Elacin verwandelt.

2. Fall. Anfang Oktober 1914 wurde ein Bauer des Gouv. Saratow, der Großrusse M-ow, 61 Jahre alt, in die Klinik aufgenommen. Pat. befand sich bereits früher einmal, im Oktober 1913, auf der Klinik. Seine damalige Krankengeschichte wurde von mir bereits veröffentlicht[1]) und soll hier nur kurz rekapituliert werden:

Die Erkrankung begann vor 2 Jahren mit dem Auftreten eines kleinen roten Fleckes oder Knotens auf der Dorsalfläche des Fußes, in der Nähe der Zehen. Bald darauf bemerkte der Kranke, daß neue Efflorescenzen erschienen, welche stellenweise zu Gruppen zusammenflossen. Bis April 1913 beschränkte sich der Ausschlag auf die Füße. Von da ab erschienen einzelne Flecke und Knoten an Händen, Rumpf und Gesicht. Ein unbedeutendes Ödem scheint dem Ausschlage vorangegangen zu sein, das gegenwärtig sichtbare stärkere Ödem besteht, nach Angabe des Pat., an den Füßen seit Januar, an den Händen seit April d. J. Familienanamnese ohne Belang.

Der Kranke ist mittelgroß, kräftig, nicht fett. Innere Organe: Dämpfung, abgeschwächtes Atmen und verringerter Stimmfremitus über der rechten Lunge, vorne vom 4. Intercostalraum, hinten von dem unteren Winkel des Schulterblattes nach abwärts.

Das Herz ist ein wenig nach rechts verbreitert, seine Töne sind rein. Der Puls 80—100, unregelmäßig. Auf dem II. Ton der Aorta ein leichter Akzent. Bei Besichtigung der Extremitäten fällt ein Ödem der Hände und Füße auf, das sich an den Beinen bis über die Knie erstreckt. Die Hände und Füße, besonders die Dorsalseiten, sind kissenartig angeschwollen. An den Füßen, besonders in der Nähe der Zehen und an diesen, sind ausgeprägte Veränderungen bemerkbar: Am *linken* Fuß ist die Haut der Rück- und Seitenflächen der Zehen blaurot infiltriert, von zahlreichen Knoten von der Größe eines Hanfkornes bis zu der einer Erbse bedeckt. Die Knoten fließen stellenweise zu infiltrierten Plaques zusammen.

Die Konsistenz der meisten Knoten ist weich; einige von ihnen, und zwar die größeren, haben sich in dickwandige Blasen mit flüssigem blutigen Inhalt

verwandelt, der unter Druck aus einer Blase in die andere fließt. An den Rändern der Seitenflächen der Zehen haben die Knötchen eine derb-elastische Konsistenz; sitzen dicht nebeneinander, sind von der Größe eines Hanfkornes und etwas kleiner, sehen wie warzenartige Formationen aus. Auf der Dorsalfläche der IV. und V. Zehe ist die Haut cyanotisch, etwas infiltriert. Auf dem Fußrücken findet sich ein infiltrierter Streifen, der von der kleinen Zehe allmählich breiter werdend nach der großen Zehe hinzieht. Er besteht aus dicht zusammengedrängten violettroten Knoten, von der Größe eines Hanfkornes bis zu der einer mittelgroßen Erbse; sie sind nicht schmerzhaft, derb elastisch und mosaikartig angeordnet. In der infiltrierten Partie der Seitenfläche der großen Zehe sind keine Knoten zu bemerken: die Haut ist hier derb, trocken, heller als an den anderen Infiltrationspartien und mit feinen Schuppen bedeckt. An der inneren Seitenfläche des Fußes findet sich eine ovale Narbe von der Größe eines Silbergroschens, umgeben von feinen Knötchen, die gleichsam eine wallartige Zone von schiefergrauer Farbe



Abb. 2.

bilden. Am Rande des Infiltrats sind zwei flache, fluktuierende Knoten von unregelmäßiger Form und gußeiserner Farbe vorhanden; bei Druck auf den einen Knoten entsteht eine Spannung des benachbarten. An der inneren Fläche des Fußes befinden sich noch zwei infiltrierte dunkelblaue Plaques von der Größe einer Mark, von denen die eine aus derben, zusammengeflossenen, kirschkerngroßen Knoten besteht, die andere aber eine sehr flache Blase mit geringer Menge dünnen Inhalts und mit ziemlich dicker oberer Wand darstellt. An der dorsalen Fläche des Fußes, am äußeren Rande desselben, sind zwei dicke Infiltrate sichtbar: ein ovales von der Größe einer Mandel, das andere von unregelmäßiger Form, von der Größe eines halben Talers, beide durch Zusammenfließen einiger zarter Knötchen entstanden.

Die ganze Sohle ist von einem schwärzlich blauen Infiltrat eingenommen und wie mit Mehl bestreut, was durch feine Schuppung der bedeckenden Hornschicht bedingt ist. Das Infiltrat besteht aus einzelnen erbsengroßen Knötchen von derber Konsistenz. Der äußere Rand der Sohle und der Ferse hat eine schwielig verdickte Haut, die mit feinen, dichtsitzenden weißen Schuppen bedeckt ist. An der Beugeseite der Zehengelenke finden sich seichte Rhagaden, die ebenso wie Erosionen,

welche sich an den Berührungsflächen einiger Zehen des linken Fußes finden, eine serös-blutige Flüssigkeit ausscheiden.

Analoge Veränderungen, nur in viel geringerer Intensität, finden sich am *rechten* Fuße.

An der cyanotischen und ödematösen Haut der Hände finden sich einige blaurote, nicht schmerzende Knoten von der Größe einer kleinen Erbse bis zu der einer Bohne, einzeln oder gruppenweise. In den Falten zwischen den Fingern und an den Seitenflächen des III. und IV. Fingers der linken und des III., IV. und V. Fingers der rechten Hand, der 1. Phalanx entsprechend, findet sich ein derber und nicht schmerzender, cyanotischer Herd von 2 cm Durchmesser, 3 mm Höhe. An der Rückfläche der Hände, wie auch in großer Zahl an den Vorderarmen, besonders in der Nähe der Handgelenke, finden sich frische Knoten und Knötchen. Ein Teil derselben liegt isoliert, ein anderer Teil ist zu kleinen Scheibchen von der Größe eines Silbergroschens bis zu der eines Markstückes zusammengeflossen. Einige von ihnen lassen sich ganz flach drücken; hört jedoch der Druck auf, so nehmen sie sofort ihre frühere Gestalt an, gleichsam aufschwellend. Solche Knoten zeichnen sich durch reichliche Entwicklung von Blutgefäßen aus. Mit den eben beschriebenen identische Knoten finden sich auch an verschiedenen Stellen des Rumpfes, der Extremitäten und des Gesichtes.

An der linken Wange findet sich eine Gruppe tiefsitzender Knoten, über welchen die Haut bis auf eine leichte Cyanose keine Veränderungen zeigt. An der rechten Wange findet sich eine Gruppe roter, das Niveau der normalen Haut nicht überragender Flecken, unter denen eine unscharf umgrenzte Infiltration tastbar ist.

In der Mitte und an den Rändern der Augenlider sind mehrere kleine, dichte, blaurote Knötchen zu bemerken, ebenso an den Ohrmuscheln und an der Glans penis. Die Handflächen, der behaarte Teil des Kopfes, die sichtbaren Schleimhäute sind frei. Bei Laryngoskopie: über den echten Stimmbändern im Vorderwinkel sitzt eine bläulichrote Geschwulst von der Größe einer Walnuß.

Die Lymphdrüsen sind nur unbedeutend vergrößert, hart, nicht schmerzhaft.

Untersuchung des Blutes: Hämoglobin 45,7%; weiße Blutkörperchen 6168; rote Blutkörperchen 3 920 000.

Die *Wassermann*sche Reaktion ergab ein negatives Resultat. Der Kranke verbrachte $1^1/_2$ Monate in der Klinik. Die Behandlung mit Arsen erzielte keine erhebliche Besserung. Die Anwendung von Röntgenstrahlen führte zu Abflachung der Knoten.

Nach Ablauf eines Jahres (Oktober 1914) sucht Pat. neuerlich die Klinik auf. Sein Zustand hat sich sowohl bezüglich der Hauterkrankung als in bezug auf das Allgemeinbefinden bedeutend verschlechtert. Auch an Stellen, die im Vorjahre noch normale Haut zeigten, waren jetzt Herde sichtbar, und die alten hatten sich stellenweise durch Hinzutreten neuer Knoten am Rande bedeutend vergrößert. Besonders hochgradig waren die Veränderungen an den Füßen (Abb. 3), woselbst die Zehen, zu höckerigen Stümpfen verdickt, namentlich an der Unter- und Seitenfläche infolge Zerfalls knotiger Infiltrate kleinere und größere Geschwüre aufwiesen. Durch die Schmerzhaftigkeit dieser Geschwüre war Pat. am Gehen stark behindert. Einige der alten Herde zeigten Rückbildungserscheinungen. Sie waren flacher geworden oder auch bis auf eine schiefergraue Pigmentation gänzlich geschwunden.

Zum Unterschiede vom vorigen Jahre sind jetzt auch die Schleimhäute befallen. An der Hinterwand des Rachens, hinter der Uvula, sitzt an kurzem Stiel ein ovaler, erbsengroßer, kirschroter Tumor von teigig-weicher Konsistenz, bei Berührung nicht schmerzhaft. Pat. ist stark abgemagert (Gewichtsverlust gegenüber dem Vorjahr 19 kg). Die sichtbaren Schleimhäute sind sehr blaß. Der

Kranke klagt über große Schwäche, beständigen Schwindel, völlige Arbeitsunfähigkeit. Dabei besteht völlige Apathie, Wunschlosigkeit, Schläfrigkeit, Appetitlosigkeit, jedoch keine Schmerzempfindungen. In den letzten 6—7 Monaten haben sich Durchfälle eingestellt, die seit 2 Monaten einen sehr hartnäckigen Charakter angenommen haben (täglich bis zu 10 dünne Stühle).

Die objektive Untersuchung der inneren Organe ergibt gegenüber dem Vorjahre keine Veränderungen.

Die Blutanalyse ergab: Hämoglobin 60%; Erythrocyten 3 410 000; Leukocyten 7180. Leukocytenformel: Lymphocyten 24%; Neutrophile 47%; Eosinophile 6%; Basophile 1,5%; Übergangsformen 22,5%.

Therapie: Arseninjektionen, die aber wegen Zunahme der Diarrhöen bald wieder ausgesetzt werden mußten. Röntgenbestrahlung hatte eine leichte Abflachung der Knoten zur Folge.

Der Allgemeinzustand verschlechterte sich mehr und mehr, am 25. XII. 1914 trat eine leichte Darmblutung auf, der am 26. XII. der Exitus folgte.

Obduktion: Im Oesophagus unmittelbar am Magen findet sich eine Gruppe dunkelvioletter und derbelastischer Knoten in dichter Anordnung. Ihre Dimensionen variieren von der Größe eines Kirschkerns bis zu der einer Walnuß. Die

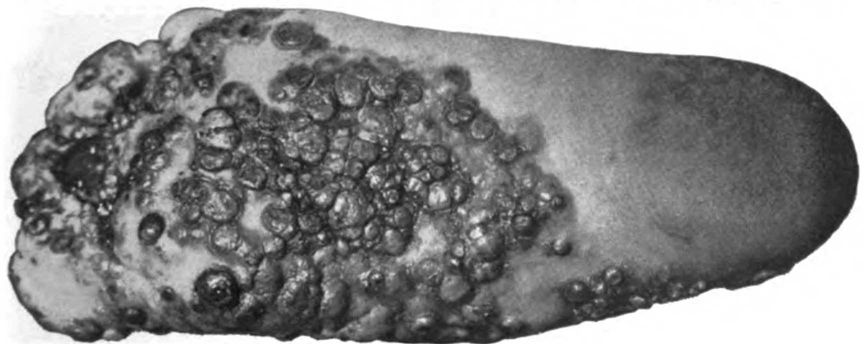


Abb. 3.

Schleimhaut über den Knoten ist intakt. Die Knoten liegen in dem submukösen Gewebe und verbreiten sich in der Dicke der Schleimhaut. In der Magenwand, und zwar in dem Teile, der an die Speiseröhre grenzt, liegt eine ebensolche Gruppe von Knoten, die in allem mit den Knoten der Speiseröhre identisch sind. In der Schleimhaut des Dünndarms vom Duodenum bis zum Dickdarm findet sich eine enorme Menge flacher, eiförmiger Knoten von der Größe eines Silbergroschens bis zu der eines Markstückes. Diese Knoten sitzen teils isoliert, teils in Gruppen zu 5—6 Elementen gelagert. Sie sind größtenteils von unveränderter Schleimhaut bedeckt, an einigen Stellen aber im Zentrum ulceriert. In diesem Falle entstehen ziemlich tiefe Geschwüre mit blutrotem, verhältnismäßig ebenem Grunde, der mit einem schmutziggrauen Belag bedeckt ist. Die Ränder der Geschwüre sind wallartig erhaben, von dem gesunden Teile der Darmwand scharf abgegrenzt und erheben sich fast senkrecht über die gesunde Schleimhaut.

Außer diesen reifen Knoten finden sich zahlreiche kleine junge Herde von der Größe eines Hanfkornes, die sich nur durch das Gefühl und im durchscheinenden Lichte nachweisen lassen. Auch im Dickdarm vom Coecum bis zum Rectum (Abb. 4) finden sich, freilich in geringer Menge, analoge Knoten, die hier stets isoliert sitzen. Ähnliche Knoten fanden sich in der Pleura parietalis des Sternum, im Zwischenrippenmuskel unter der VII. rechten Rippe, in der unteren

Hälfte der rechten Lunge, im Netz, an der großen Magenkurvatur, wo eine Gruppe von 3 schwarzroten Knötchen lag.

Im Zentrum der vorderen Oberfläche der Milz schimmerte durch die Kapsel ein schiefergrauer, kleinfingernagelgroßer Knoten.

In den übrigen Organen konnten keine Knoten entdeckt werden. Die in denselben konstatierten Veränderungen erscheinen als Veränderungen, die dem Greisenalter und dem Marasmus eigen sind: Kalkablagerungen in der Aorta, Erschlaffung der Herzmuskulatur usw.

Zur mikroskopischen Analyse wurden Präparate von allen in dem Obduktionsprotokoll aufgezählten Knoten angefertigt; wo sich die Möglichkeit bot, wurden Knoten in verschiedenen Stadien ihrer Entwicklung der Untersuchung unterzogen.

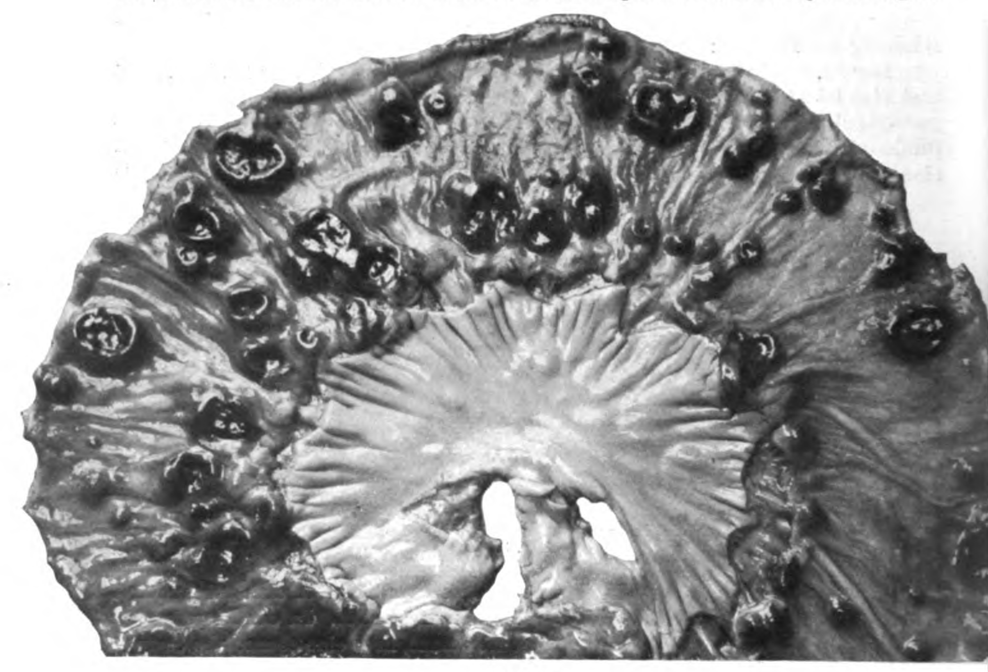


Abb. 4.

Die Präparate wurden in gesättigter Sublimatlösung, in der Flüssigkeit Helly, in Formalin fixiert; in Alkohol in aufsteigender Konzentration gehärtet, in Paraffin eingebettet und Schnittserien angefertigt.

Färbung: Hämatoxylin-Eosin, *van Gieson*, Lithiumcarmin + Pikro-Indigocarmin*), nach *Weigert* auf elastisches Gewebe, nach *Unna-Pappenheim*, nach *Ziehl-Neelsen* und *Gram* auf Bakterien.

---

*) Das Präparat wird 25—30 Minuten lang mit Lithiumcarmin gefärbt; in 1 proz. salzsaurem Alkohol (75°) abgespült, 10 Minuten lang in *Weigert*schem Fuchsin (auf elastisches Gewebe) gefärbt. Darauf wird es 5—6 Stunden lang in 1 proz. salzsaurem (75°) Alkohol entfärbt, in destilliertem Wasser abgespült und unter dem Mikroskop auf völlige Entfärbung des kollagenen Gewebes, Intensität der Kernfärbung und der Färbung der elastischen Fasern kontrolliert. Hierauf Färbung mit Pikro-Indigocarmin (zu einer 1 proz. Lösung von Indigocarmin

Histologische Untersuchung.

1. Hanfkorngroßes, derbelastisches Knötchen von kirschroter Farbe, aus der Duodenalschleimhaut.

Der Geschwulstknoten liegt näher an der Muskelhülle des Darmes, ist jedoch von derselben durch eine dünne Schicht faserigen Bindegewebes getrennt. Er nimmt die ganze Dicke der Darmwand bis dicht zur Schleimhaut ein und ist auch von dieser durch eine dünne Bindegewebsschichte getrennt. Von den gesunden Partien des Darmes ist der Knoten durch eine massivere Anhäufung von Bindegewebe geschieden, das sich unmittelbar in das normale submuköse Gewebe fortsetzt.

Auf solche Weise erhält man den Eindruck, daß der Knoten der Neubildung wie von einer Kapsel aus Bindegewebe umschlossen ist. Von derselben ziehen in das Gewebe des Knotens allmählich sich verfeinernde Sprößlinge von verschiedener Länge hin, die den Knoten in einzelne Züge von ganz unregelmäßigen Umrissen teilen. Indem diese Zwischenschichten sich allmählich verfeinern, verlieren sie sich endgültig in den zentralen Teilen des Knotens und sind zwischen den kompakten Massen der Geschwulstzellen nicht mehr zu bemerken. Sie verdichten sich nur im nächsten Umkreise der Blutgefäße, die im Geschwulstknoten sehr zahlreich in Form von Quer-, Längs- und Schrägschnitten vorhanden sind. Viele von ihnen sind merklich erweitert, die meisten mit Erythrocyten gefüllt.

Außer den Blutgefäßen mit deutlicher Wandung finden sich zwischen den Geschwulstzellen sehr zahlreiche Spalten von verschiedener Größe, bisweilen ziemlich lang, jungen Capillaren sehr ähnlich und mit Erythrocyten gefüllt. Die Wand der meisten von ihnen wird von den spindelförmigen Geschwulstzellen selbst gebildet. Viele dieser Spalten sind aber zu den Lymphräumen zu zählen, da sie eine amorphe Masse mit Leukocyten enthalten. Beim Studium der Präparate mit starker Vergrößerung wird konstatiert, daß die Zellzüge des Knotens aus denselben Geschwulstelementen bestehen, die wir in den cutanen Knoten des Sarkoms *Kaposi* finden. Wir haben es hier mit zwei Zelltypen zu tun: 1. Mit Zellen von nicht scharf umrissenen länglichem Kontur, mit einer geringen Menge fast homogenen Protoplasmas und großem, bläschenförmigem, ovalem, chromatinarmem Kern, wobei das Chromatin in Form kleinster Körnchen im Kern verstreut ist. 2. Mit spindelförmigen Zellen von schärfer umrissenem Kontur, feinkörnigem Protoplasma und länglichem, an den Enden abgerundetem, chromatinreichem Kern. Zwischen diesen zwei Typen begegnen wir verschiedenen Übergangsformen, doch liegen die Zellen beider Typen in den Geschwulstzügen dicht beieinander ohne bemerkbare Zwischensubstanz. Lage und Charakter der Elemente liefern das Bild des spindelzellenförmigen Sarkoms. Die zahlreichen Spalten innerhalb

---

[*Grübler*] wird eine gesättigte wässerige Lösung von Ac. picronitric. bis zur Erzielung einer intensiven smaragdgrünen Farbe beigefügt). Die Farbe wird so lange auf das Präparat immer wieder aufgegossen, bis schon makroskopisch die verschiedenen Nuancen — grün, gelb, rot — deutlich hervortreten. Hierauf wird das Präparat, *ohne vorherige Abspülung mit Wasser*, in absolutem Alkohol bis zur Veränderung der grünen Farbe in eine deutlich blaue getaucht. Die Färbung ist beendet, wenn bei der Kontrolle unter dem Mikroskop der Unterschied in der Färbung des Kollagens und des Muskelgewebes deutlich hervortritt: das erstere muß bläulich, das letztere hellgelb erscheinen. Dann folgen Xylol, Bergamottöl-Xylol, Canadabalsam. Die Zellkerne sind rubinrot, das Protoplasma hellbraun, die elastischen Fasern schwärzlich, die Erythrocyten citronengelb gefärbt. Dieses Verfahren liefert hochgradig differenzierte Bilder, und die Färbung ist sehr haltbar: meine vor 4—5 und mehr Jahren angefertigten Präparate haben sich, was die Intensität der Färbung anbelangt, ohne Veränderungen konserviert.

der Geschwulst stellen sich auch bei starker Vergrößerung als neugebildete und erweiterte Blut- oder Lymphcapillaren dar. An Längsschnitten erscheinen ihre Wände aus Elementen gebildet, die äußerlich mit den Geschwulstzellen des Typus 2 identisch sind. An Querschnitten finden wir oft um das Lumen der Capillaren konzentrisch angeordnete Geschwulstzellen des 1. Typus, wobei das Capillarendothelhäufig aufgetrieben erscheint. Wie dies in Hautknoten beobachtet wird, kann man auch hier bemerken, daß die Züge der Geschwulstzellen ihren Anfang von der verdickten Capillarwand nehmen. In den Geschwulstzellen vereinzelt Karyokinesen sichtbar.

Das elastische Gewebe fehlt in den zentralen Partien der Geschwulst, erscheint aber an ihrer Peripherie sowohl in quantitativer als in qualitativer Beziehung normal. Zum Schlusse sei noch des rundzelligen Infiltrats an der Grenze des Knotens und des normalen Gewebes der Darmwand gedacht. Diese ziemlich dichte, um zahlreiche erweiterte Capillaren gelegene Infiltration besteht aus Lymphocyten, fixen Zellen des Bindegewebes und zahlreichen Plasmazellen.

2. *Reifer, erbsengroßer Knoten aus der Schleimhaut des Dünndarms.* Der Befund ist derselbe wie bei 1., nur treten die erweiterten Capillaren, die stellenweise das Aussehen echter kavernöser Hohlräume von großen Dimensionen haben, stärker hervor. Die Wände dieser Räume bestehen aus spindelförmigen Zellen, die morphologisch den Geschwulstzellen vollkommen ähnlich sind. Stellenweise kann man verfolgen, wie eine solche Zellscheidewand sich in Zellzügen der Geschwulst fortsetzt, und der enge Zusammenhang der Geschwulst mit den Capillaren tritt deutlich hervor.

Ganz analoge Bilder bieten die Präparate von Geschwulstknoten aus der Magenwand, dem Dickdarm, einem Zwischenrippenmuskel, der Pleura und der Lunge, und ich unterlasse daher deren Beschreibung, um Wiederholungen zu vermeiden.

Nur auf zwei Momente möchte ich noch hinweisen: Erstens konnte ich bezüglich der Bindegewebskapsel der Tumoren niemals eine Bestätigung der Ansicht *A. A. Chitrowos*[2]) finden, daß dieselbe aus den an der Peripherie in Reihen angeordneten Tumorzellen entsteht. Zweitens kann ich auch der Ansicht *Sternbergs*[5]) nicht beitreten, der die Geschwulstelemente des S. i. von Muskelzellen ableitet. In Präparaten, in welchen Muskelzellen in der Nähe des Tumors lagen, trat die Differenz beider Zellarten deutlich hervor. Die wichtigsten Unterscheidungsmerkmale sind: 1. Die Muskelzellen haben das Aussehen langer, flacher Bänder, die Geschwulstzellen eine ovale oder spindelförmige Gestalt mit deutlicher Verbreiterung in der Mitte. 2. Die Muskelzellen sind länger als die Geschwulstzellen. 3. Ihr Kern ist länger, färbt sich intensiver, ist von stäbchenähnlicher Form, indes die Geschwulstzellen einen meist bläschenförmigen, blassen, ovalen Kern haben. 4. Das Protoplasma des Muskelgewebes ist bei Färbung nach meiner Methode hellgelb, das der Geschwulstelemente braun gefärbt. 5. Die Muskelzellen sind scharf konturiert, die Geschwulstzellen mehr verschwommen.

Auf die Literatur kann hier aus Raummangel nicht eingegangen werden. Es sei nur darauf hingewiesen, daß *Kaposi*[3]) als erster einen Fall von S. i. mit Metastasen in den inneren Organen beobachtete, und daß von *Semjonow*[4]), *Sternberg*[5]) und *Mariani*[6]) analoge Fälle publiziert wurden. Namentlich die Befunde *Marconis* decken sich in vielem mit den in meinem Fall erhobenen.

Eine kurze *Zusammenfassung* meiner Befunde ergibt:

1. Der mikroskopische Bau der Tumoren in den inneren Organen ist mit dem Bau der in der Haut sich entwickelnden Tumoren völlig identisch.

2. Die Geschwulstknoten in den inneren Organen stehen hinsichtlich ihrer Entstehung in intimstem Zusammenhange mit den Blutgefäßen: von den Wänden derselben nehmen die Zellzüge der Geschwulst ihren Ausgang.

3. Der einzige von mir bemerkte Unterschied ist die völlige Abwesenheit von Pigment in den Tumoren innerer Organe, während es in den Hautefflorescenzen so reichlich vorkommt.

4. Die Knoten in den inneren Organen dürften wohl als Dissemination der Affektion von der Haut aus und daher als Metastasen anzusehen sein.

5. Mikroorganismen fanden sich weder in den Knoten innerer Organe noch in jenen der Haut. Die Ursache der Geschwulstbildung ist uns noch unbekannt.

6. *Sternbergs* Meinung, daß die Geschwulstzellen mit den Muskelzellen identisch seien, ist nicht richtig.

7. An der Bildung der Geschwulstknoten beteiligen sich einesteils die Zellelemente der Adventitia, andernteils das Endothel der Capillaren.

8. Gleichzeitig findet eine Neubildung von Capillaren statt, deren Wandzellelemente derselben Hyperplasie verfallen. Als Resultat bildet sich ein mehr oder minder umfangreicher Geschwulstknoten, bestehend aus Anhäufung vermehrter Endothel- und Adventitiazellen und einer Menge von Capillaren. Die Capillaren, sowohl die alten als auch die neu gebildeten, unterliegen hierauf einer Dilatation und verwandeln sich nicht selten in Bluthöhlen von verschiedenen Dimensionen. Mit dem Reifwerden des Knotens steigt die Zahl und, was vor allem wichtig ist, steigen die Dimensionen dieser Höhlen. Ist der Knoten alt, so überwiegen die Hohlräume im mikroskopischen Bilde, und dieses erinnert dann an das der Angiome. Stellenweise treten dann Erythrocyten aus den Capillaren und Höhlen in das Geschwulstgewebe und geben durch ihren Zerfall den Anlaß zu Pigmentbildung. Solche massenhafte Hämorrhagien und auch die stark erweiterten Capillaren und Bluthöhlen selbst verursachen durch ihren Druck eine Ernährungsstörung der Geschwulstelemente, und diese gehen zugrunde. Gleichzeitig entsteht eine Hyperplasie des faserigen Bindegewebes, welches nach und nach die absterbenden Geschwulstelemente ersetzt.

Literatur.

[1]) *Grigorjew*, Russisches Journal f. Haut- u. Geschlechtskrankh. 1914, 1—3. — [2]) *Chitrowo*, Inaug.-Diss. Kasan 1908. — [3]) *Kaposi*, Arch. f. Dermatol. u. Syphilis 1872. — [4]) *Semjonow*, Monatsheft für praktische Dermatologie **2**, 539. 1897. — — [5]) *Sternberg*, Arch. f. Dermatol. u. Syphilis **3**, 331. 1912. — [6]) *Mariani*, Arch. f. Dermatol. u. Syphilis 1909, S. 267.

(Aus der Klinik für Syphilis u. Dermatologie in Wien [Vorstand Prof. *E. Finger*].)

Beitrag zur Kenntnis der Hautveränderungen bei lymphatischer Leukämie.

Von

Dr. T. Akiyoshi,

Vorstand der Dermatologischen Abteilung am Saiseikai-Spital in Tokio, dz. Volontär an der Klinik.

(Eingegangen am 15. Oktober 1923.)

Das Verhalten des Integuments bei lymphatischer Leukämie kann, wie bekannt, ein sehr verschiedenes sein. In der Mehrzahl der Fälle ist die Haut am Allgemeinprozeß direkt überhaupt nicht beteiligt — wenigstens lassen die meisten Patienten bei der klinischen Inspektion bis auf ein eigenartig blaßgelbes Kolorit nichts erkennen, was als cutane Manifestation der Erkrankung gedeutet werden könnte. Daß die Haut gelegentlich einmal dort, wo sie über besonders große Lymphdrüsenpakete zieht, wie in der Axilla oder in inguine ein wenig atrophisch wird, ist Sekundäreffekt und gewiß nicht als irgend etwas für den Prozeß Spezifisches anzusehen — kurz, darüber besteht kein Zweifel, daß unter allen Fällen von lymphatischer Leukämie jene die Minderheit darstellen, bei denen das Integument Sitz von Krankheitserscheinungen ist. Schon diese Tatsache gibt zu verschiedenen Überlegungen und Fragen Anlaß, so z. B. dazu, womit es denn zusammenhängt, daß die Haut nur so selten „mitreagiert", wenn man diesen Ausdruck gebrauchen will, welche Verhältnisse gegeben sein müssen, damit sich an ihr Krankheitsereignisse abspielen? Der ganze Fragenkomplex, inwieweit Disposition und Konstitution als Faktor dabei von Bedeutung sind, erscheint damit aufgerollt. Und für die Fälle, wo nun im Bereich des Integuments Krankheitserscheinungen sichtbar werden, stellt sich neben anderen sofort die Frage ein, worauf es beruht, daß deren Klinik so vielgestaltig ist, daß wir mit einem so großen Formenreichtum von Symptomen zu rechnen haben? Denn darin liegt ja für die Hauterscheinungen bei Leukämie bekanntlich etwas geradezu Charakteristisches, daß sie nicht immer nach ein und demselben Typus verlaufen, sondern in mannigfachster Art hervortreten, unter so verschiedenen Bildern, daß es geradezu Schwierigkeiten bereitet, die Klinik der Hautleukämie einheitlich zusammenzufassen. Als Einteilungs- bzw. Scheidungsgrundsatz zwischen den einzelnen Typen wird in der Regel die Tatsache benutzt, ob es in der Haut zur Bildung leukämischer Infiltrate gekommen ist oder nicht. (Vgl. *Paltauf* in seiner erschöpfenden Arbeit über Hautleukämie im Mračekschen Handbuch in Anlehnung an *Pinkus*

und *Nicolau*: nur für die Gruppe mit leukämischen Produkten in der Haut will er den Namen Leucaemia cutis reserviert wissen; in die zweite Gruppe werden alle Hautaffektionen eingereiht, die aber bei der histologischen Untersuchung nicht das Bild der leukämischen Einlagerung erkennen lassen). Die differentesten Krankheitsbilder sind so im System untergebracht, wobei sich nicht nur oft sehr weitgehende Unterschiede zwischen den einzelnen Vertretern der beiden Gruppen, sondern auch zwischen den zu ein und derselben Gruppe gehörigen Fällen ergeben. Einmal tumorartige Knoten, ja Geschwülste von der Größe eines Tauben- oder Hühnereies, ein andermal mehr diffus infiltrierende Einlagerungen, umschriebene Platten oder gleichmäßige Verdickung der Haut, stets mit Rötung und Desquamation, ähnlich einer Erythrodermie oder Pityriasis rubra. Bei der zweiten Gruppe ist das Wechselvolle der klinischen Symptome in noch höherem Maße festzustellen: Blutungen und Hautnekrosen, Erytheme und papulobullöse Exantheme, juckende Eruptionen vom Typus einer Urticaria oder Prurigo, die infolge von Kratzen zu Ekzemen verschiedener Art Anlaß geben. Hierher gehören vor allem auch die diffusen Erythrodermien mit der kleienförmigen oder großlamellösen Abschuppung. Erhöht wird dieser Formenreichtum nun noch dadurch, daß gelegentlich Kombinationen vom Typus 1 und 2 vorkommen können, daß also beispielsweise bei einem Falle, der seinem ganzen Aussehen nach der Gruppe 2 zugerechnet werden müßte, einzelne Infiltrate und Knoten entwickelt sind, oder daß sich bei Kranken mit Erscheinungen von ausgesprochen infiltrativem Charakter Symptome finden, die durch das Vorhandensein leukämischer Einlagerungen in der Haut nicht erklärt werden können. Gerade diese Fälle zeigen aber eigentlich das Unzulängliche des erwähnten Einteilungsprinzips. Die Klinik der Hautleukämie ist eben so vielgestaltig, daß sie selbst nicht in einem auf morphologisch-histologischer Grundlage fußenden Schema völlig Platz findet.

Mehr Interesse als die Fälle der ersten erwecken stets die der zweiten Gruppe; denn hier ist man immer wieder vor die Frage gestellt, wodurch werden die Erscheinungen ausgelöst? Mit dem Allgemeinprozeß stehen sie zweifellos in Beziehung, aber Infiltrate finden sich nicht — wenigstens in vielen Fällen — und damit fehlen die Bedingungen für eine direkte Hautschädigung! Auf indirektem Wege muß dieselbe demnach zustande kommen, und wie nun die Zusammenhänge in jedem solchen Falle liegen, ist das Interessante, allerdings auch Schwierige hinsichtlich der Deutung; denn die mannigfachsten Möglichkeiten können gegeben sein. Das wird uns immer klarer, je mehr wir kennenlernen, in welcher Abhängigkeit die Haut von anderen Organen und Organgruppen (z. B. das endokrine System) steht. Bei einem Allgemeinprozeß, wie ihn die Leukämie darstellt, können verschiedene innere Organe Sitz von

Krankheitsherden sein, die in ihrer Funktion gestört werden; wenn dies nun gerade hinsichtlich eines Organs zutrifft, das mit der Haut in Relation steht, so wird es an letzterer zu Veränderungen kommen müssen, und wenn mehrere Organe, die diesem Ring angehören, gleichzeitig betroffen sind, so wird an der Haut eine Fülle von Symptomen auftreten; wir werden demnach ein Krankheitsbild vor uns haben, das nicht einheitlich konstruiert ist. Dabei muß die Haut selbst vom leukämischen Prozeß gar nicht betroffen sein, alles, was wir an ihr finden, kann indirekte Wirkung sein.

Entsprechend solcher Auffassung über die Pathogenese der Hauterscheinungen bei Leukämie läßt sich die Gesamtheit derselben demnach etwa folgendermaßen in ein System bringen: Eine Reihe von ihnen beruht darauf, daß sich in der Haut leukämische Infiltrate bilden — eine besondere Eignung des Bodens muß hierzu gegeben sein; *echte Leucaemia cutis, direkte Schädigung des Integumentes durch den Krankheitsprozeß.*

Bei einer zweiten Gruppe von Fällen kommt es im Bereiche der Haut zu keiner Infiltratbildung, wahrscheinlich schon von der Anlage her gegebene Bedingungen schließen dies aus. Der Prozeß spielt sich an inneren Organen ab, und dabei können Metastasen innerhalb solcher entstehen, die mit der Haut ex ovo in bestimmte Relation gesetzt sind. Effekt dessen: Pathologische Reaktionszustände an der Oberfläche, Typus derselben davon abhängig, wo der primäre Schaden seinen Sitz hat. *Indirekte Schädigung des Integumentes durch den Krankheitsprozeß.* Und schließlich ergibt sich von selbst eine dritte Gruppe, wo beide Prinzipe wirksam sind; je nachdem, welches von beiden von vornherein Übergewicht hat oder im Laufe der Zeit Übergewicht erhält, wird die Klinik der Fälle different sein bzw. im Einzelfall einem gewissen Wechsel unterliegen. Schwierig bleibt unter solchen Verhältnissen natürlich immer die Entscheidung, was von den gegebenen Symptomen auf Rechnung des einen, was auf die des anderen Faktors zu setzen ist. Und gerade hinsichtlich der indirekt bedingten Veränderungen trifft dies zu. Unsere zum Teil doch noch recht mangelhaften Kenntnisse über die Zusammenhänge zwischen der Haut und anderen Organen machen sich hier störend fühlbar. Dabei ist aber die Analyse solcher Fälle wichtig und auch vielversprechend, weil ja aus ihr allein oft mancherlei an Bedeutung über den Einzelfall Hinausreichendes erkannt oder richtig eingeschätzt werden kann. Schließlich können ja eben bei einem Allgemeinprozeß, wie ihn die Leukämie darstellt, zufällig gerade an solchen Stellen des Organismus Infiltrate abgelagert werden, die für die Haut von höchster Bedeutung sind, d. h., wo sich an ihr wie in einem Experiment Reaktionserscheinungen einstellen müssen, die für uns Anlaß sein können, das Wechselspiel der Zusammenhänge zwischen der Haut und ihren Komplementärorganen im all-

gemeinen besser verstehen zu lernen und damit tieferen Einblick in das eine oder andere Kapitel der Hautbiologie zu gewinnen.

Wie kompliziert die Dinge gelegentlich liegen können, soll nun an der Hand eines Falles gezeigt werden.

Zum erstenmal aufgenommen wurde der 47jährige Lokomotivführer L. W.; 29. III. 1922. Aus der Anamnese ist folgendes bemerkenswert: Bis zum Sommer 1917 vollkommen wohl. Um diese Zeit bemerkte er, daß in der Leistenbeuge die Drüsen etwas größer wurden, desgleichen in der Achselhöhle; außerdem an beiden Waden intensiver Juckreiz; die Haut begann dort und da abzuschuppen. Im Herbst auffallende Trockenheit der Hände, die Haut leicht rissig; Pat. hatte fortwährend unter Rhagadenbildung zu leiden. Dieser Zustand bis zum Jahre 1919 ziemlich unverändert. Pat. ging seinem Berufe nach. Januar 1919 traten zunächst an den Waden rote, stark juckende Flecke auf, die sich sehr rasch ausbreiteten; bald beide Unterschenkel diffus rot. Inzwischen entwickelten sich auch an vielen anderen Stellen solche Flecke, und so wurde nach und nach die ganze Haut mit Ausnahme der des Gesichtes in die Rötung einbezogen. Schuppung soll dazumal nicht hochgradig gewesen sein. In einem Krankenhaus sollen im Verlauf eines Monats unter Bäder- und Salbenbehandlung die Erscheinungen zurückgegangen sein bis auf einen an der rechten Wade lokalisierten, fünfkronenstückgroßen Entzündungsherd. Etwa ein halbes Jahr nach dieser Attacke Pat. vollkommen wohl. Herbst 1919 begann das Leiden neuerlich; diesmal die Handteller zuerst ergriffen. Die Haut verdickt, außerordentlich trocken und daher rissig; dann wieder an verschiedenen Stellen Rötungen, schließlich, ähnlich wie das erstemal, die Haut des ganzen Körpers gleichmäßig rot und stark abschuppend; der Zustand war jetzt viel persistenter als das erstemal. Im März 1921 abermals Krankenhaus, dort angeblich eine Arsenkur (Tropfen), diesmal keine besondere Besserung. *August 1921 verlor der Pat. innerhalb weniger Tage alle seine Haare,* dieses Faktum ist von ihm besonders genau registriert worden; ferner begann um diese Zeit die Haut des Körpers auffällig dunkelbraun zu werden, desgleichen verdickten sich Finger- und Zehennägel und stießen sich schließlich ab.

Status bei der Aufnahme: Der kräftig gebaute und gut genährte Pat. vollkommen haarlos, die gesamte Haut gleichmäßig braunrot verfärbt; dabei in toto verdickt und auffallend trocken. Am Stamm und an den oberen Extremitäten intensive Schuppung, zum Teil von kleienförmigen, zum Teil von großlamellösem Typus. An Handtellern und Fußsohlen mächtige Hornmassen mit Zerklüftung und Rhagadenbildung. Am Hals beiderseits bis walnußgroße, teilweise miteinander zu größeren Partien konfluierte Lymphdrüsen tastbar. In jeder Axilla ein faustgroßes Lymphdrüsenpaket, aus einzelnen, gut abtastbaren, vergrößerten Drüsen zuzammengesetzt. Im Sulcus bicipitalis beiderseits erbsengroße Lymphdrüsen, in der Inguinalgegend größere Gebilde und vor allem entlang des Poupartschen Bandes in der Gegend der Fossa ovalis je ein übergänseeigroßer Drüsentumor. Die Drüsen überall gut verschieblich, weder mit der Unterlage noch mit der Haut verwachsen.

Um was es sich bei dem Patienten handeln dürfte, war wohl schon beim ersten Ansehen zu sagen: Um eine Erkrankung des Lymphdrüsensystems im Sinne einer Leukämie oder vielleicht Pseudoleukämie mit Einbeziehung des Integuments in den Prozeß. Auffallend und ungewöhnlich war die Farbe der Haut, das eigenartige Bronzebraun mit einer Komponente Rot, sehr ähnlich der Farbe des Addison.

Die Untersuchung der inneren Organe des Kranken hat nach keiner Richtung etwas Bedeutungsvolles zutage gefördert. Herz, abgesehen von einem akzidentellen Geräusch an der Spitze, ohne Befund. Lunge o. B. Hepar normal, Milz vergrößert. Harn normal. Blutdruck 110 Riva-Rocci. Hoden abnorm klein; Libido seit Herbst 1921 geschwunden.

Blut 1. IV. 1922 (Klinik *Ortner*): Erythrocyten 4 600 000, Leukocyten 30 150, Fleischl 78, Färbeindex 0,8. Neutrophile polymorphkernige Leukocyten 11% = 3311 im Kubikzentimeter, Eosinophile 3% = 903, basophile junge Lymphocyten 12,2% = 3672, alte (ausgereifte) Lymphocyten 70,7% = 21 280, Monocyten 3% = 903.

Im Nativpräparat verminderte Färbekraft der Erythrocyten, schlechte Geldrollenbildung, spärliches Fibrinnetz, geringgradige Anisocytose, sonst keine pathologische Formen.

Diagnose: *Leucaemia lymphatica.*

Verlauf: Im Anschluß an systematische Röntgenbestrahlung (24. IV. bis 4. V.) Rückbildung der Lymphdrüsen. Pat. im ganzen wohler, das intensive Jucken ließ nach, unter Fettzufuhr war der Hautzustand erträglich. Von internistischer Seite wurden im Anschluß an die Röntgenbestrahlung Mirioninjektionen verabreicht (4 mal à 2 ccm). Blut (30. V. 1922): Erythrocyten 5 216 000, Leukocyten 9 755, Sahli 90%, Färbeindex 0,88. Polymorphkernige Neutrophile 33,7%, Eosinophile 3,9%, Mastzellen 1,33%, Monocyten 4,4%, Lymphocyten 60,58%.

17. VI. Die melanotische Verfärbung der Haut scheint intensiver zu sein, an der Oberlippe und in der Augenbrauengegend sprießt Flaum hervor. Auch am Kopf dort und da Neubildung von Haaren. Ansätze zur Nagelneubildung. Allgemeinzustand gebessert.

Ende Juni: Größerwerden der Lymphdrüsen. Gleichzeitig stellenweise am Stamm und an den Extremitäten umschriebene, infiltrierte Flecke, einzelne bis zur Größe einer Krone; daneben stecknadelkopf- bis linsengroße derbe Knötchen, die sich ob ihrer mehr hellrötlichen Farbe von der intensiv pigmentierten übrigen Haut gut abheben. Das neugebildete Flaumhaar fällt vielfach wieder aus. Neuerliche Röntgenbestrahlung (26. VI. bis 3. VII.), die wieder Rückgang der Drüsenschwellung bedingt und auch die erwähnten Flecke und Knötchen zum Schwinden bringt. Das Blutbild unterliegt in dieser Zeit geringen Schwankungen; am 3. VIII. beispielsweise ergibt die Zählung 15 000 Leukocyten, davon nur 39% Lymphocyten; Polynucleäre 43%, Mononucleäre 14%, Eosinophile 4%.

Pat. wurde am 4. VIII. auf Wunsch entlassen, subjektiv fühlte er sich besser, objektiv war wohl so ziemlich der gleiche Zustand gegeben wie bei der Aufnahme am 29. III., nur war die Pigmentation der Haut entschieden stärker.

Am 12. X. 1922 neuerliche Aufnahme. Der Status im wesentlichen unverändert, nur ist die Dunkelfärbung noch intensiver, ferner erscheint die Haut an beiden Fußrücken und im Bereich der Zehen sehr bedeutend verdickt und an der Oberfläche papillomatös gewuchert und zerklüftet. Die Drüsen in der Inguinalgegend sind inzwischen zu faustgroßen Tumoren angewachsen. Blut 14. X. (Klinik *Ortner*): Erythrocyten 5 040 000, Sahli 73%. Färbeindex 0,73, Leukocyten 19 960. Polymorphkernige Neutrophile 18,8%, Eosinophile 4,0%, Monocyten 1,6%, Lymphocyten 75%, Plasmazellen 0,1%, Mastzellen 0,4%.

Neuerliche Röntgenbestrahlung der ganzen Körperoberfläche, der Milz und der Lymphdrüsen (18.—22. X.). Erfolg kaum irgendwie nennenswert; der Hautzustand blieb stationär. Das Allgemeinbefinden des Pat. war in der Folge erträglich. Appetit ständig gut. Bis auf Spannungs- und Trockenheitsgefühl der Haut und gelegentlichem Juckreiz keine Beschwerden. Lokaltherapie: Täglich Bad und Fettung der Haut. Hinsichtlich des Haarwachstums wechselten Perioden ab, in denen Flaum hervorkam, und in denen alle Härchen wieder ausfielen. Die

Trockenheit der Haut war hochgradig, Pat. konnte absolut nicht schwitzen, selbst durch Pilocarpin waren die Schweißdrüsen nicht in Funktion zu setzen.

Anfang Dezember 1922 nahm die Drüsenschwellung noch beträchtlich zu; erhöhter Juckreiz, die entzündlichen Erscheinungen am Integument etwas stärker, geringgradige Temperatursteigerungen am Abend. Neuerliche Röntgentherapie. Im Anschluß daran leichte Beruhigung, späterhin schwankendes Befinden, der Hautzustand aber in der Hauptsache immer gleich. Nur die Dunkelfärbung nahm langsam mehr und mehr zu, namentlich im Gesicht und am Kopf (allmählich bis braunschwarz). Mitte Mai rapide Verschlechterung des Allgemeinbefindens. Die Drüsen begannen um diese Zeit exorbitant zu wachsen. In der Inguinal- und Subinguinalgegend über mannsfaustgroße Tumoren, die sich offenbar tief hinein ins Gewebe fortsetzten und zu einer Kompression des Gefäßapparates dieser Region führten. Folge dessen: Allmähliche Volumszunahme der Extremitäten, Ödem, schließlich leicht-elephantiastische Vergrößerung; ebenso an Scrotum und Penis. In ähnlicher Weise vergrößerten sich die Lymphdrüsen auch an den anderen Körperstellen. Schmerzen verschiedener Art, einmal vom Typus einer Ischias, ein andermal in der Magengegend; häufiges Erbrechen, insbesondere während der Nacht Atemnot. Temperaturerhöhungen jetzt ständig, ohne daß man sie auf irgend etwas Bestimmtes hätte beziehen können, vor allem nichts von Pneumonie. Vom 9. VI. an Kontinua zwischen 39—40°. An der Haut jetzt vielfach Blutungen, desgleichen an der Schleimhaut des Mundes; gelegentlich wird die Epidermis in Form hämorrhagischer Blasen abgehoben. Auch im Harn jetzt Blut; Albumen und Diazo positiv, viele granulierte Zylinder. Besonders geplagt wird Pat. durch Schmerzen im Bauch, ohne daß dieselben näher lokalisiert werden könnten; dabei sind die Bauchdecken relativ weich, keine Symptome, die auf ein Passagehindernis im Darm hingewiesen hätten. Die Verfärbung der Haut wird während dieser Zeit an vielen Stellen fast schwarz, besonders trifft dies zu im Bereiche der Schläfen und in der Unterbauch- und Perigenitalgegend.

Unter Erscheinungen von Herzinsuffizienz Exitus am 30. VI. 1923.

Obduktionsbefund (Prof. *Maresch*) (auf Wunsch der Redaktion gekürzt wiedergegeben): Körper 160 cm lang, kräftiger Knochenbau, mittelstarke Muskulatur, mäßig guter Ernährungszustand. *Allgemeine Decke* dunkelbraun, im Bereiche des Schädels und des Gesichtes teils rotbraun, teils mit einem Stich ins Bläuliche, in der unteren Hälfte des Abdomens und an den unteren Extremitäten geradezu schwarzbraun. Haut auffallend trocken, fein gefältelt, über den oberen Extremitäten in groben Falten abhebbar, über dem Stamm kaum faltbar, ebenso über den unteren Extremitäten. Haut des Kopfes vollkommen kahl, desgleichen fehlen die Augenbrauen. Die Wimpern an den oberen Lidern nur durch vereinzelte, kurze blonde Härchen angedeutet. Sclerae leicht gelblich verfärbt, Zahnfleisch blaß, aufgelockert und mit weißlichen Belägen versehen. Oberlippe und Kinn nicht behaart. *Thorax* breit, gut gewölbt, *Mamillae* schwärzlich pigmentiert. *Abdomen* im Niveau des Thorax. Mons pubis zeigt keinerlei Behaarung, *Scrotum* fast kindskopfgroß, ödematös. An beiden Unterschenkeln vereinzelte, rundliche, über den Malleolen miteinander konfluierende, nichtpigmentierte, narbige Verdickungen. Sohlenhaut erscheint weniger pigmentiert. In beiden *Achselhöhlen* und in *inguine* beiderseits umfängliche *Drüsenpakete* zu tasten. Über dem rechten Schulterblatt an 4 Stellen die Haut in der Ausdehnung von je einigen Quadratzentimetern mit blasigen Abhebungen der Epidermis versehen. Über dem *Kreuzbein* ein etwa handtellergroßer, oberflächlicher, dekubitaler Substanzverlust.

Die *weichen Schädeldecken* blaß, der *Schädel* dünnwandig. Dura mater mäßig gespannt, in ihren Sinus spärliche lockere Blutgerinnsel. *Gehirn* normal konfiguriert, basale Gefäße zart, innere Meningen von mittlerem Blutgehalt, ebenso die stark

ödematös durchtränkte Gehirnsubstanz. *Linke Lunge* frei, die rechte, namentlich über dem Unterlappen, bindegewebig fixiert, in beiden Spitzen kleine, umschriebene, anthrakotische Schwielen, das Lungengewebe stark durchfeuchtet, von mittlerem Blutgehalt, in den Bronchien schleimig-eitriger Inhalt, in beiden Unterlappen nicht über erbsengroße, rötliche pneumonische Verdichtungsherde. *Herz* dem Körper entsprechend groß und ohne besonderen Befund.

Die *Trachealschleimhaut* und die des Kehlkopfes blaß. Beide *Schilddrüsenlappen* größer, auf dem Durchschnitt grobhöckerig, stark kolloidglänzend, im unteren Pol des linken ein kirschkerngroßer, durchbluteter Adenomknoten. *Zungenbalgdrüsen* und *Tonsillen* normal groß, im *Pharynx* und *Oesophagus* Schleimhaut mit gelblichen und gelblichweißen, nicht festhaftenden Belägen versehen (Soor?). Die *peribronchialen Lymphdrüsen* meist klein und anthrakotisch, die paratrachealen Drüsen links bis taubeneigroß, auf der Schnittfläche dunkelschwarzrot, die Lymphdrüsen zu beiden Seiten des Halses bohnen- bis walnußgroß, von düsterroter Farbe.

In der Peritonealhöhle kein abnormer Inhalt. *Leber* vergrößert, von einer zarten, gespannten Kapsel überzogen, ihr vorderer Rand leicht abgestumpft, Farbe graugelb. Auf dem Durchschnitt die Läppchen deutlich, ihre peripheren Anteile besonders stark vorspringend, ihre Grenzen stellenweise durch graue Netze maschiert. Die *Maße der Leber* betragen 27 : 22 : 10 cm, ihr Gewicht 2650 g. Die *Milz* mit ihrem unteren Pol bis zur Nabelhöhe herabreichend, 23 cm lang, 12 cm breit, 6 cm dick, 760 g schwer, von einer glatten, zarten Kapsel überzogen, auf dem Durchschnitt gleichmäßig dunkelbraunrot, ihre Trabekel rarefiziert. Die *Nebennieren* von lockerem Zellgewebe umgeben, gleichmäßig vergrößert, ihre Maße betragen rechts 5 : 3,5 : 0,9 cm, links 6 : 4 : 0,9 cm, ihr Gewicht rechts 7,7 g, links 6,5 g. Auf dem Durchschnitt bildet das leuchtendweiße *Markgewebe* eine 4 bis 6 mm dicke Gewebslage. Die unteren Lagen der Corticalis bräunlich pigmentiert, sonst die Rinde mäßig lipoidreich.

Nieren etwas größer, ihre Kapsel leicht abstreifbar, ihre Oberfläche glatt, auf der blaßgraugelben Oberfläche vereinzelte punktförmige Blutaustritte. *Prostata* nicht vergrößert. *Samenblasen* groß, mit reichlich gallertigem Sekret gefüllt, Cowper-Drüsen klein, Schleimhaut der Urethra blaß, in dem stark ödematösen Scrotum beide *Hoden* etwas verkleinert, weich, ihr Parenchym blaßrötlichbraun, *Nebenhoden* ohne Besonderheiten.

Die Schleimhaut des kontrahierten, nur spärlich gallige Flüssigkeit enthaltenden *Magens* blaß. *Dünn-* und *Dickdarm* in bezug auf Wandbeschaffenheit und Inhalt normal.

Mesenteriale Lymphdrüsen etwas über bohnengroß, rötlich. *Pankreas* normal.

Die *inneren* und *äußeren inguinalen Lymphdrüsen* bilden zusammen beiderseits zwei faustgroße Pakete, lassen sich leicht ausschälen und zeigen auf dem Durchschnitt eine dunkelrote Farbe mit hanfkorngroßen, scharf sich abhebenden, weißlichen Follikeln und stellenweise eingesprengten, verschieden großen, gelblichen Nekroseherden. Die größten der Drüsen fast von der Größe eines Gänseeies. Die Drüsen an der Teilungsstelle der Aorta und im retroperitonealen Zellgewebe zu beiden Seiten der Aorta abdominalis im Mittel etwa taubeneigroß. Bis hühnereigroße Lymphdrüsen in beiden Achselhöhlen.

Knochenmark des rechten Os femoris zum größten Teil lipomatös, hellgelb, nur hie und da leicht und unscharf blaßrötlich gefleckt. An den Endgliedern sämtlicher *Finger und Zehen* die Nägel teils kurz, so daß sie etwa nur die Hälfte der Endphalanx bedecken oder nur schmale, halbmondförmige Gebilde darstellen von 2—3 mm Höhe, an einigen Zehen findet sich nur bei fehlendem Nagel eine Querfurche, entsprechend dem Nagelbett.

Die Klinik des Falles bietet nach alledem mannigfach Interessantes; zunächst schon einmal deshalb, weil es nicht ganz leicht zu entscheiden ist, wie man hier die Erkrankung der Haut benennen soll. Handelt es sich um das, was *Kaposi* Lymphodermia perniciosa und späterhin *Riehl* Leucaemia cutis diffusa genannt hat, oder um eine jener Formen von exfoliierender Erythrodermie bzw. Pityriasis rubra, wie sie bei Leukämie und Pseudoleukämie gelegentlich in Erscheinung treten können? Strenge Kriterien dafür, wo hört die eine Form auf, und wo beginnt die andere, besitzen wir an und für sich nicht. An Symptomen ist immer wieder gegeben: Rötung der Haut, Juckreiz und Abschuppung, letzteres Phänomen bei der zweiten Gruppe wohl besonders entwickelt. Hauptunterscheidungsmerkmal: *Grad der Infiltration;* wo ausgedehnte diffuse Einlagerungen, dort Leucaemia cutis, wo nicht, wo nur mehr oberflächliche Veränderungen, dort Erythrodermie. Das Unzulängliche dieser Abgrenzung liegt auf der Hand und wird gerade durch den vorliegenden Fall illustriert. Dem klinischen Aspekt nach ist es jedenfalls das Näherliegende, von desquamierender Erythrodermie zu sprechen, das Gesamtbild war ja ganz so, wie man es in solchen Fällen immer wieder zu finden Gelegenheit hat; aber es bestand zweifellos eine recht beträchtliche Infiltration; wenn man die Haut zwischen die Finger nahm, so spürte man die diffuse Einlagerung im Papillarkörper; die Haut war daher auch gespannt und nicht in kleinen Falten abhebbar. Bei der histologischen Untersuchung zeigte sich auch an allen Hautstellen übereinstimmend ein den Papillarkörper und etwa das oberste Viertel des anschließenden Stratum reticulare erfüllendes Infiltrat von typischen Lymphocyten; die tiefer gelegenen Abschnitte der Cutis sowie die Subcutis waren frei von solchen Einlagerungen. Wir haben also hier einen diffus infiltrierenden Prozeß gegeben und daher eigentlich das Recht, von Leucaemia cutis diffusa zu sprechen; dabei aber doch das Fehlen ausgedehnterer, tiefer ins Gewebe vordringender Infiltrate, der Prozeß rein oberflächlich lokalisiert und daher auch offenbar das Bild der exfoliierenden Erythrodermie.

Der Fall zeigt also, wie schwer es gelegentlich ist, die verschiedenen Erscheinungsformen der Leukämie voneinander abzugrenzen, wie das eine Bild in das andere über- bzw. aus demselben hervorgehen kann. Besonders auffallend wurde dies hier noch dadurch, daß auf dem Boden der Erythrodermie wiederholt, wie in der Krankengeschichte ausgeführt ist, kleinere und größere Knötchen sowie umschriebene Infiltrate in Erscheinung traten, die sich nach Röntgenbestrahlung wieder rückbildeten. Die histologische Untersuchung einzelner solcher Efflorescenzen ergab typisch leukämisches Gewebe in mehr oder weniger tumorartiger Anordnung, mithin, wenn man es so auffassen will, Kombination von Erythrodermia leucaemia diffusa mit Leucaemia cutis circumscripta partim tuberosa.

Wesentlich schwieriger als die Einschätzung der erwähnten Verhältnisse ist nun die der anderen Symptome, die sich bei dem Patienten gefunden haben; ich meine den Haarverlust, das völlige Darniederliegen der Schweißsekretion und die abnorme Pigmentierung der Haut, die an Morbus Addison erinnerte. Wie hängen diese Ereignisse mit dem Grundleiden zusammen? Was zunächst den Haarverlust anlangt, so ist derselbe, wie bekannt, ein gewöhnliches Begleitsymptom diffuser Erythrodermien, gleichgültig, welche Ätiologie für die Erythrodermie in Betracht kommt. Daß absolute Kahlheit eintritt, wie in unserem Falle, ist allerdings nicht das Gewöhnliche, in der Regel erfolgt nur sehr weitgehende Reduktion des Haarkleides, schließlich kann man aber auch einmal bei einer idiopathischen Erythrodermie absolutes Zugrundegehen der Haare finden; das Ereignis des Defluviums *hier* wäre demnach in eine Linie zu bringen mit analogen Ereignissen bei Erythrodermien anderer Provenienz. Nun wissen wir darüber, wodurch dieses Phänomen im allgemeinen bedingt wird, so gut wie nichts; vor allem darüber, ob ein direkter Zusammenhang zwischen dem Entzündungsprozeß der Haut und der Follikelschädigung besteht oder ob der Haarausfall nicht indirekt bedingt wird (Innervationsstörungen, Störungen im endokrinen System) und demnach koordiniert ist dem übrigen Hautprozeß. Die meist geringgradigen anatomischen Läsionen, die bei der histologischen Untersuchung des Integuments solcher Fälle gefunden werden, weisen eher nach der zweiten Möglichkeit. Die mikroskopischen Präparate des vorliegenden Falles lassen eine sichere Entscheidung nicht zu; in der Haut sind, wie früher schon erwähnt, ziemlich ausgedehnte Infiltrate entwickelt, aber sie reichen nirgends bis in die Region der Haarwurzeln, ausschließlich die obersten Cutisschichten sind davon betroffen. Daß also die Atrophie der Follikel, der man überall in den Präparaten begegnet, etwa durch perifollikuläre Infiltrationen bewirkt wäre, erscheint damit ausgeschlossen. Als zweite Möglichkeit ist zu erwägen, ob der Haarausfall nicht durch Ernährungsstörungen bedingt wäre, die ihrerseits etwa wieder auf Veränderungen am Gefäßapparat beruhen. Hierfür wären nun in der Tat gewisse Anhaltspunkte gegeben: Man sieht nämlich allerorts eine hochgradige Sklerose der Gefäße, vor allem der arteriellen; ihre Wand — besonders zeigt sich dies an den größeren Ästen der tiefen Cutisschichten und der Subcutis — ist oft um ein Vielfaches gegenüber der Norm verdickt und vor allem hinsichtlich der elastischen Elemente völlig destruiert. Daß demnach hier Zirkulations- und Ernährungsstörungen in reichem Maße gegeben sein müssen, steht außer Frage, und damit könnte schließlich die Follikelatrophie zusammenhängen. Nun spricht aber doch ein Punkt gegen diese Auffassung: die Angabe des Patienten nämlich, daß er im August 1921, also fast zwei Jahre vor dem Tod, alle Haare

gleichzeitig, und zwar innerhalb weniger Tage, verloren hat. Das läßt sich nicht gut mit der Läsion des Gefäßsystems in Beziehung bringen, vor allem, da es auch durchaus fraglich ist, ob dazumal überhaupt schon Wandschädigungen von der Art, wie sie beschrieben wurden, bestanden haben. Dieser Typus des Haarausfalles spricht vielmehr für zentrale Auslösung, als wenn an jener Stelle, von der aus Haarwachstum und Haarwechsel reguliert werden, plötzlich abnorm funktionelle Zustände eingetreten wären, vielleicht bedingt durch Störungen innerhalb des innersekretorischen Systems, die sich ja sofort auf die nervösen Bahnen, vor allem die des vegetativen Abschnittes, übertragen. Eine gewisse Stütze für solche Vorstellungen könnte man darin gegeben sehen, daß sich bei dem Patienten im Laufe der Beobachtung wiederholt Ansätze zur Haarregeneration gezeigt haben, und zwar verlief jede solche Attacke gleichartig; plötzlich kam an vielen Stellen Flaum hervor, in der Regel, wenn nach Röntgenbestrahlung die Drüsen Rückbildung erfahren haben; aber stets schon nach kürzester Zeit erschöpfte sich die Welle, und, was an Lanugohärchen gebildet war, wurde wieder abgestoßen. Man wird bei diesem Vorgang doch daran erinnert, als ob der Haut vorübergehend Substanzen oder Impulse zuströmen würden, die eine Reizwirkung auf das restierende Haarpapillenepithel auszuüben vermögen. Erwähnt sei in diesem Zusammenhange noch, daß parallel dem Haarausfall der Verlust der Nägel ging, und daß ziemlich gleichzeitig mit dem Defluvium auch in der Genitalsphäre des Kranken offenbar weitgehende Umwälzungen eintraten, was durch das völlige Erlöschen der Libido signalisiert wurde.

Was nun das zweite Phänomen anlangt, das des Versiegens der Schweißdrüsensekretion, so liegen die Dinge in mancher Hinsicht ähnlich, wie sie gerade hinsichtlich des Haarausfalles erörtert wurden. Auch diesbezüglich kann man für die Annahme eines direkten Zusammenhanges zwischen Schweißdrüsenatrophie — und um eine solche handelt es sich — und leukämischem Prozeß keinen Anhaltspunkt finden. Die Schweißdrüsenregion zeigt sich in den mikroskopischen Präparaten durchweg frei von leukämischen Infiltraten, und die Tatsache, daß das elastische Gewebe in diesem Anteile der Cutis kaum irgendwie beschädigt erscheint, ist wohl als Anhaltspunkt dafür zu bewerten, daß auch in einer früheren Periode der Erkrankung dieser Abschnitt der Cutis kaum Sitz von lymphocytären Einlagerungen gewesen sein dürfte. Also ein direkter Zusammenhang zwischen Krankheitsursache und Schweißdrüsenatrophie ist wenig wahrscheinlich. Dabei ist die Atrophie durchweg eine sehr weitgehende. Am besten wird man darüber informiert an solchen Stellen, die de norma überreich mit Schweißdrüsen besetzt sind, wie die Achselhaut und Planta pedis. An Stelle von voluminösen Kanälchengruppen stößt man hier überall nur auf Rudimente von solchen mit durchweg niederem atrophischen

Epithel. Die Basalmembran ist oft auffällig in Falten gelegt, was bei Elasticafärbung gut zum Ausdruck gelangt; stellenweise gibt es Kanälchen, deren Grundmembran sich mit dem *Weigert*schen Elasticafarbstoff gar nicht färbt dann wieder solche, wo ein dichter, blauschwarzer Saum das Epithel umschließt, und schließlich Kanälchen, wo nur ein Stück der Basalmembran den Farbstoff annimmt, während ein unmittelbar daneben liegendes ungefärbt bleibt — kurz die mannigfachsten Verhältnisse sind diesbezüglich anzutreffen.

Hier sei kurz eingeschaltet, wie sich das elastische Gewebe im Bereiche der Cutis an und für sich verhält. Im normalen Zustand konnte dasselbe an keiner der vielen untersuchten Stellen gefunden werden. Zunächst fehlt es einmal, wie nicht anders zu erwarten, im Bereiche der leukämischen Infiltration unterhalb der Epidermis bis in den obersten Anteilen des Stratum reticulare. Nur sehr spärlich sind hier Fasern übriggeblieben. Aber auch in den Schichten der Cutis unterhalb jener Zone und in der Subcutis entsprechen die Verhältnisse durchaus nicht der Norm; einmal finden sich, besonders deutlich ist dies an Schnitten durch die Achselhaut zu konstatieren gewesen, Stellen — oft recht umfängliche —, wo nicht eine Faser nachweisbar ist, unmittelbar daneben aber sieht man allerorts mit dem *Weigert*schen Farbstoff gefärbtes Material, gelegentlich noch vom Charakter der normalen elastischen Fasern, in der Überzahl aber vom aufgequollenen und verklumpten Typus. Zweifellos haben sich hier überall weitgehende Umformungen an der Elastica ereignet, und nicht nur an ihr, auch die kollagene Substanz scheint Veränderungen durchgemacht zu haben, was aus der gelegentlichen Verbreiterung ihrer Bündel und einer gewissen Unregelmäßigkeit ihrer Struktur erschlossen werden kann. Es zeigt sich also, daß hier im ganzen ein recht wesentlicher Umbau der Cutis stattgefunden hat, wobei natürlich ein Entscheid hierüber, welche Kräfte hierbei im Spiele waren, nicht gefällt werden kann. Vielleicht sind die Veränderungen mit der Gefäßsklerose in Beziehung zu setzen, vielleicht sind aber auch beide Ereignisse koordiniert, insbesondere muß man hinsichtlich der Schweißdrüseninsuffizienz doch auch wieder ähnlichen Überlegungen Raum geben, wie früher hinsichtlich der Follikelatrophie.

Besondere Besprechung erfordert nun noch, wie man die eigenartige Pigmentation der Haut einzuschätzen hat. In der Krankengeschichte ist ausgeführt, daß der Patient beim ersten Ansehen, soweit das Kolorit der Haut in Betracht kam, an einen Addisonkranken erinnerte. Natürlich fehlte alles übrige an Symptomen, vor allem die eigenartige Kachexie und Hinfälligkeit, Hypotonie u. dgl. m. Auch an Arsenmelanose konnte man denken, und die Angaben des Kranken, daß er einmal eine Arsenkur durchgemacht hatte, hätten diese Annahme vielleicht ein wenig bestärken können. Aber es spricht vor allem der ganze weitere Verlauf gegen einen solchen Zusammenhang. Der Patient wurde im Verlauf der zwei Jahre, wo er an der Klinik in Beobachtung stand, langsam immer mehr und mehr pigmentiert, ohne daß er jemals weiter Arsen bekommen hätte, wobei die seinerzeitige Arsenkur nun schon jahrelang zurücklag. Es schien für uns demnach nicht mehr fraglich, daß zwischen dem Grundleiden des Kranken und dem Pigmentphänomen ein Zusammenhang bestehen müsse; und das

konnte nun nach allem, was diesbezüglich bekannt war, wohl nur so sein, daß wahrscheinlich Lymphdrüsenpakete im Retroperitonealraum den Sympathicus gewissermaßen einmauerten. Läsionen dieser Art führen ja, worauf *Neusser* bekanntlich zuerst aufmerksam gemacht, zu einer universellen Melanose der Haut, ohne daß die Nebennieren irgendwelche Destruktionen erkennen lassen. In letzter Zeit wurde erst wieder von *Großmann* ein hierher gehöriger, sehr instruktiver Fall veröffentlicht; es handelte sich um einen Kranken mit Magencarcinom, das in die retroperitonealen Drüsen metastasiert war und dieselben zu großen Tumoren umgeformt hatte. In diese Masse war der Bauchsympathicus eingebettet. Effekt: Melanose der Haut vom Typus des Addison. Die Nebennieren waren völlig frei von Krebsmetastasen. Sehr ähnlich mußten die Verhältnisse auch in unserem Falle liegen. In der Tat wurde diese Annahme durch den autoptischen Befund bestätigt. Die Drüsen im retroperitonealen Zellgewebe waren zu mächtigen Tumoren angewachsen, die den Sympathicus einschlossen. Die Nebennieren waren vom leukämischen Prozeß verschont und überall von lockerem Zellgewebe umgeben, vergrößert; ihre Maße betrugen rechts 5 : 3,5 : 0,9 cm, links 6 : 4 : 0,9; ihr Gewicht rechts 7,7 g, links 6,5. Das Markgewebe macht den Eindruck des hypertrophischen, es bildete eine leuchtendweiße Gewebslage von 4—6 mm.

Die Melanose hat demnach hier mit *dem leukämischen Prozeß in der Haut* nichts zu tun, sie ist *auf indirektem Wege* erzeugt durch *Schädigung des Sympathicus* in seinem abdominalen Anteile. Diese Fälle sind ja besonders interessant, weil sie das Pigmentproblem von einer ganz bestimmten Seite zu beleuchten vermögen, nämlich von der, welchen Einfluß das vegetative Nervensystem an der Pigmentbildung nimmt. Im allgemeinen ist man wohl geneigt, diesen Faktor zu unterschätzen, mehr und mehr hat sich das Pigmentproblem zu einem chemischen ausgebildet, in dessen Mittelpunkt oxydative Kräfte gesetzt werden; Beziehungen der Haut zur Nebenniere, des Adrenalins zum Melanin sind als bedeutungsvoll erkannt, in den Vordergrund geschoben, und mit Recht. Aber gerade Fälle wie der vorliegende zeigen, daß die Zusammenhänge offenbar noch viel geheimnisvoller liegen, als wir anzunehmen geneigt sind, daß uns die chemisch-biologische Einstellung allein, so sehr sie fördert und gefördert hat, doch nicht voll zum Ziele in der Erkenntnis der mannigfachen Geschehnisse bei der Pigmentbildung bringen kann. In welchem Ausmaße das vegetative System an den Sekretionsvorgängen beteiligt ist, die wir Pigmentbildung nennen, wissen wir noch immer nicht, Fälle wie der vorliegende weisen aber jedenfalls auf die hohe Bedeutung hin, die ihnen hierbei zukommt. *Neusser* hat bekanntlich den Standpunkt vertreten, daß jede Addisonmelanose auf die Erkrankung des Sympathicus bezogen werden muß, die stets als Begleitsymptom der Nebennierenläsion gegeben sei; nicht

direktes Nebennierensymptom sei demnach die Pigmentation der Haut. Fälle, ähnlich wie der vorliegende, waren es, die *Neusser* zu solchen Vorstellungen gebracht haben. In der Tat ist es ja sehr auffällig, daß auf zwei ganz verschiedenen Wegen der gleiche Endeffekt zustande kommt: Die Hyperpigmentierung der Haut; beim Addison gehen die Nebennieren zugrunde, hier sind sie nicht nur erhalten, sondern sogar vergrößert, und besonders im markhaltigen Anteil. Auch im früher zitierten Falle *Grossmanns* wurden die Nebennieren bei der Autopsie als relativ groß befunden. In diesem Falle kam noch dazu Hypertension, die bei dem schwer kachektischen Kranken noch zwei Tage vor dem Tode 178 mm betrug. In unserem Falle hatten wir normale Blutdruckwerte, also trotz weitgehender Ähnlichkeit der Fälle in gewisser Hinsicht doch sehr einschneidende Unterschiede. Dies alles wurde nur erwähnt, um die Kompliziertheit des Problems recht überzeugend aufzuweisen.

Ein paar Worte noch über das histologische Verhalten des Pigments in der Haut; dasselbe ist stellenweise ungemein reichlich vorhanden, z. B. in Schnitten aus der Perigenitalgegend. Das Bild erinnert sehr an die Verhältnisse bei der Arsenmelanose — die Hauptmasse des Farbstoffs findet sich im Bindegewebe. Überall sind die orangegelben bis braunen Massen anzutreffen, es braucht wohl kaum bemerkt zu werden, daß sie keine Berlinerblau-Reaktion geben. Die Epidermis ist oft gerade dort, wo in der Cutis sehr viel Pigment liegt, pigmentfrei, so daß man fast glauben könnte, der Farbstoff sei gar nicht in der Oberhaut entstanden, sondern im Bindegewebe. Unmittelbar daneben aber befindet sich die Basalschicht in höchster Sekretion, hier sind die Zellen übervoll mit den Melaninkörnchen und Klumpen, und ihr Austritt und Übertritt ins Bindegewebe ist allerorts festzustellen. Nach einer solchen Sekretionsphase scheint ein Ruhestadium einzutreten, in dem man dann eben nur das Endprodukt im Bindegewebe liegen sieht. Die Epidermis frei von Melanin. Setzt dann an dieser Stelle eine Phase der Sekretion ein, so verschieben sich die Verhältnisse, und neuerlich tropft nur Pigment in das Bindegewebe ab. In letzterem kann man nur gelegentlich Melanin, das offenbar von verschiedenen solchen Sekretionsphasen herstammt, liegen finden, zu oberst im Papillarkörper eine Schicht dunkelbraunen Farbstoffs, weiter nach unten zu schon mehr orangegelbes Material, und in den tiefen Schichten der Cutis schließlich ganz hellgelbe Schollen und Klumpen. Die Schichtung ist so auffällig und immer wieder zu sehen, daß es wohl kaum ein Zufall sein kann. Am ehesten wird sich das Phänomen damit erklären lassen, daß das Pigment, je länger es in der Cutis verweilt, Umwandlungen unterliegt, in gewissem Sinne ausgelaugt wird und parallel diesem Vorgang eben seine Farbe ändert.

Angeborene Haargeschwulst.

Von

Dr. Alfred Fessler.

(Aus der Prosektur des Wilhelminenspitals Wien [Vorstand: Professor Dr. *Richard Wiesner*].)

Mit 1 Textabbildung.

(Eingegangen am 15. Oktober 1923.)

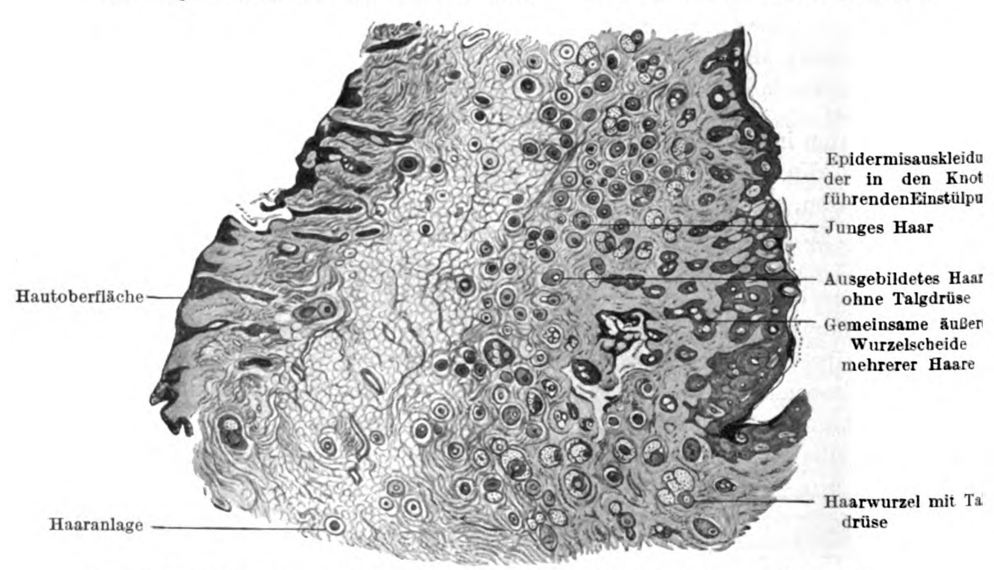
Bei den in der Haut beschriebenen Geschwülsten und Mißbildungen nehmen die Haare zumeist eine recht untergeordnete Stellung ein und weisen, wenn man von Anomalien der Lokalisation und Zahl absieht (z. B. beim Naevus pilosus), keine nennenswerten Besonderheiten auf. Die im folgenden mitgeteilte geschwulstartige Mißbildung der Haut ist daher beachtenswert, einerseits weil Haare den Hauptbestandteil des tumorartigen Gebildes darstellen und weil diese Haare insbesondere infolge ihrer Beschaffenheit und ihrer allgemeinen Wachstumsverhältnisse blastomähnlichen Charakter aufweisen. Einen diesem Falle ähnlichen konnten wir in der uns zugänglichen pathologisch-anatomischen und dermatologischen Literatur nicht auffinden.

Zwölfjähriges, gesundes Mädchen, wegen einer ungefähr *haselnußgroßen, derben Geschwulst in der Haut der linken Ohrmuschel* auf der chirurgischen Abteilung des Wilhelminenspitales (*Friedländer*) operiert. Schon bei der Geburt war oberhalb des Ansatzes des Ohrläppchens ein Knötchen vorhanden, welches dann allmählich zu der angegebenen Größe heranwuchs. Es war von anscheinend normaler Epidermis überzogen und wies eine kleine spaltförmige Öffnung auf, aus der sich zeitweise etwas Talg entleerte, daher zunächst die klinische Diagnose Atherom. Bei der unter Lokalanästhesie vorgenommenen Exstirpation wurde der Knoten aus der ihm deckenden Haut so weit wie möglich ausgeschält und dann im Ganzen abgetragen. Dabei mußte ein Stück des Ohrknorpels, mit dem es fest verwachsen war, mit entfernt werden. Da das Innere des Gebildes nicht wie man vermutet hatte, aus Talg bestand, sondern solid war und da man auf der Schnittfläche zahlreiche winzige Härchen wahrnehmen konnte, wurde das Präparat mit der Vermutungsdiagnose Teratom der Prosektur zur näheren Untersuchung eingesandt.

Makroskopischer Befund: Ein längsovales, annähernd 2 × 1 × 1 cm großes Knötchen von gelbweißer Farbe und ziemlich derber Konsistenz, dem an einer Stelle ein kleinlinsengroßes Stück Knorpel, an der ungefähr gegenübergelegenen Stelle eine kleine, unregelmäßig geformte Partie Epidermis aufsitzt. Es ist dies der Rest der den Knoten ursprünglich überdeckenden Haut, welcher bei der Ausschälung dem darunterliegenden Gebilde fest anhaftete. Von dieser Stelle aus senkt sich auch eine schmale, gleichfalls mit Epidermis ausgekleidete Ein-

stülpung in das Innere des soliden Knotens ein. Die Schnittfläche desselben zeigt ebenfalls gelblichweiße Farbe und faszikuläre Struktur, die stellenweise von kleinsten Fettläppchen durchsetzt wird. Sie ist von zahlreichen kleinsten schwarzen Haaren bedeckt, die sich leicht abstreifen lassen. Am zahlreichsten sind diese Härchen im Umkreise jener Einstülpung, die unregelmäßig verlaufend bis ungefähr in die Mitte des Knotens (also ca. 0,5 cm lang ist) reicht und sich hier zu einer kleinen Höhle erweitert.

Mikroskopischer Befund: Das den Knoten bedeckende Hautrudiment bietet ein normales Aussehen. Auf eine schmale, wenig verhornende Epidermis folgt ein breites Corium mit einem wenig ausgebildetem Stratum papillare. Außer einzelnen kleinen Schweißdrüsen sind noch spärliche Lanugohärchen vorhanden, deren Struktur vollkommen normal ist und die entsprechend ihrer normalen Wachstumsrichtung — senkrecht zur Hautoberfläche — stets im Längsschnitte getroffen



Querschnitt durch einen Quadranten der Geschwulst. Hämalaun-Eosinfärbung. Vergr. 25/1.

werden. Unter der beträchtlich verbreiterten Subcutis befindet sich ein annähernd kreisrunder Komplex von vielfach miteinander verflochtenen Bindegewebsbündeln, die zahlreiche, dicht nebeneinander stehende, stets im Querschnitt getroffene, Haarwurzeln[1]) umschließen. Dieses einem Corium ähnliche Gebiet stellt den Hauptbestandteil des ganzen Gebildes dar und ist durchwegs lediglich durch eine schmale Schicht lockeren, subcutanen Fettgewebes von dem wahren Corium der Haut abgegrenzt. Das Zentrum dieses Komplexes bildet jene mit Epidermis ausgekleidete Einstülpung, deren Lichtung mit abgestorbenen Detritusmassen erfüllt ist. Die die Einstülpung auskleidende Epidermis ist sowohl im Bereiche des Stratum corneum als auch des Stratum Malpighi ganz beträchtlich verbreitert. Von dieser Epidermis aus dringen zahlreiche unregelmäßig geformte Epithelzapfen in die Tiefe und treten mit den oben erwähnten Haarwurzeln, die in dem verbreiterten von

[1]) Die Terminologie ist nach dem Lehrbuche von *Schaffer* gewählt, demzufolge im Gegensatze zu dem frei aus der Haut ragendem Haarschafte jener Teil des Haares, welcher in der Haut steckt, als Haarwurzel bezeichnet wird.

zahlreichen elastischen Fasern durchzogenen Corium eingebettet liegen, an vielen Stellen in Beziehung.

Die Haarwurzeln selbst sind, wie bereits erwähnt, fast durchwegs im Querschnitt getroffen. Die Gesamtheit dieser Querschnitte bietet ein sehr abwechslungsreiches Bild dar, da Haare verschiedener Entwicklungsstadien in verschiedenen Höhen getroffen sind. Ziemlich zahlreich sind zunächst ganz junge Haaranlagen vorhanden, die ungefähr folgendermaßen aussehen. Ein oft schon deutlich ausgebildeter, vom Corium stammender, bindegewebiger Haarbalg umgibt einen ungefähr kreisrunden Haufen epithelialer Zellen, die unregelmäßig durcheinanderliegen, nur an der Peripherie dieses Haufens ist meistens schon ein ein-, stellenweise aber auch mehrreihiger Kranz radiär gestellter Zellen erkennbar, der der äußeren Wurzelscheide entspricht. Manche dieser Haaranlagen weisen bereits eine so fortgeschrittene Differenzierung auf, daß sie schon deutlich als junge Haare zu erkennen sind. Die Bildung der äußeren Wurzelscheide ist nämlich noch deutlicher geworden und in der Mitte des Zellhaufens erscheint eine kleine, kreisrunde Scheibe von mit Eosin sich rotfärbenden Zellen, die der inneren Wurzelscheide und dem eigentlichem Haar entspricht. Zahlreiche Haare sind im Zustande der vollen Vegetation und meistens in der Höhe der Talgdrüsen getroffen. Diese Drüsen sind stets sehr reichlich ausgebildet, allerdings ist nicht für jedes Haar mit Sicherheit eine dazugehörige Talgdrüse nachzuweisen. Diese voll vegetierenden Haare lassen den ausgebildeten Haarbalg erkennen und die aus den Zellen der Epidermis bestehende äußere Wurzelscheide, welche die innere Wurzelscheide und das eigentliche Haar umschließt. Die innere Wurzelscheide besteht aus 2 konzentrischen Kreisen, der *Henle*schen und der *Huxlei*schen Schicht, deren Zellen je nach der Höhe, in der die Haarwurzel getroffen ist, kernhaltig oder kernlos sind und die sich je nach dem Grade der Verhornung mit Eosin mehr oder minder intensiv rot färben.

Alle diese Haarwurzeln werden fast ausschließlich im Querschnitt getroffen und verlaufen, wenn man sie in Serienschnitten verfolgt, von allen Seiten her schräg aufsteigend gegen den Epidermisüberzug der Einstülpung und deren Erweiterungen. Manche dieser Haarwurzeln erreichen auch diese Epidermis, einzelne sind gerade an jener Stelle getroffen, an welcher sie in die Lichtung der Epidermiseinstülpung als Haarschaft austreten. Die meisten Haarwurzeln jedoch erreichen nirgends eine freie Oberfläche, sondern bleiben sozusagen im Innern des Gebildes stecken. Der Querschnitt der die Epidermis durchsetzenden Haarwurzeln zeigt nur mehr die äußere Wurzelscheide — die innere Wurzelscheide reicht bekanntlich nur bis ungefähr zur Höhe der Talgdrüse — und eine mit Detritusmassen erfüllte Lichtung. Die Detritusmassen färben sich mit Eosin rötlich, mit Mallory gelb und entsprechen dem eigentlichem Haare (Rinde und Mark).

Aus der Wachstumsrichtung dieser Haare läßt sich ohne weiteres erkennen, daß sie mit der Epidermis der äußeren Haut in keinem Zusammenhange stehen sondern ausschließlich von der Epidermis der Einstülpung abstammen. Kurze, keulenförmige Zapfen, die sich von dieser Epidermis aus in die Tiefe erstrecken, dürften höchstwahrscheinlich ganz jungen, sprossenden Haarkeimen entsprechen.

Beachtenswert ist die Tatsache, daß ziemlich oft ein und dieselbe äußere Wurzelscheide mehrere Lumina umschließt. Ihre Deutung ist, wie sich aus den Serienschnitten ergibt, nicht immer eindeutig. Manchmal scheint das Lumen nur deshalb vervielfacht zu sein, weil das Haar in Schlingen gebogen in seiner Scheide liegt. In anderen Fällen aber scheint es sich tatsächlich um zwei oder noch mehrere Haare zu handeln, die eine gemeinsame äußere Wurzelscheide besitzen und dann in einem gemeinsamen Haarkanal die Epidermis durchsetzen. Diese Tatsache konnte damit erklärt werden, daß sich aus einem Haarkeime mehrere Haare entwickelten.

ein atypisches Wachstum, wie es an den uns sonst bekannten Epidermoiden nicht zu beobachten ist.

Aus den Serienschnitten ergibt sich ferner, daß der ganze Knoten in einer flachen Mulde des Ohrknorpels eingebettet liegt. Der Knoten ist des weitern von spärlichen Gefäßchen durchzogen und besitzt einzelne kleine, normal angelegte Schweißdrüsen. An einer Stelle befindet sich knapp unterhalb des Epithelüberzuges der Einstülpung ein kleines, scharf abgegrenztes Infiltrat, das aus ziemlich konformen Rundzellen besteht und mit der Epidermis keinen Zusammenhang aufweist. Ob dieses Infiltrat durch ein Trauma oder durch den Reiz einer chronischen Entzündung entstanden ist oder ob es überhaupt von vornherein angelegt war, möge unentschieden bleiben.

Zusammenfassung: Es handelt sich um eine bereits bei der Geburt angelegt gewesene geschwulstartige Mißbildung der Haut der l. Ohrmuschel. Die Geschwulst besteht hauptsächlich aus Haaren, die ihrer Wachstumsrichtung nach genetisch von einer präformiert gewesenen Einstülpung der äußeren Haut abstammen.

Diese Haare unterscheiden sich abgesehen von ihrer atypischen Lokalisation und ihrer reichlichen Zahl auf einer verhältnismäßig sehr kleinen Fläche wesentlich von normalen Haaren. Sie sind zunächst bedeutend größer als diese, besitzen ferner teilweise sehr große Talgdrüsen, teilweise jedoch keine. Ein Musculus arrector konnte bei keinem Haare nachgewiesen werden. Während bei normalen Haaren alle Haarwurzeln so ziemlich in der gleichen Schicht liegen und annähernd eine parallele Wachstumsrichtung aufweisen, ist der Wachstumsverlauf und die Anlage dieser Haarwurzel dagegen vollkommen unregelmäßig, da sie entsprechend ihrer Abstammung von allen Seiten her gegen die Einstülpung vordringen.

Auffällig ist auch die Tatsache, daß sich nirgends ein Kolbenhaar oder ein ähnliches Gebilde findet, welches auf einen Haarwechsel hindeuten würde. Die Haare, die bereits ausgebildet sind, befinden sich alle im Zustande der vollen Vegetation. Dazwischen gibt es zahlreiche junge Haaranlagen und außerdem noch Haarkeime, nämlich die von der Epidermis aus in die Tiefe sprossenden Epithelzapfen.

Die große Zahl der Haare, die andauernde Neubildung von Haaranlagen, die oben angeführte Tatsache der Verdopplung der Haarkeime(?) und die ganze unregelmäßige Anordnung und Wachstumsrichtung der Haare überhaupt rechtfertigen die Annahme einer teratoiden Geschwulst besonderer Art. Von Dermoiden unterscheidet sich das geschilderte Gebilde durch seinen soliden Aufbau, so daß das Gebilde als *Haargeschwulst* im wahren Sinne des Wortes gedeutet werden könnte.

Zur Frage der gonorrhoischen Lymphangitis.

Von
Dr. **Franz Remenovsky** (Wien).

(Eingegangen am 19. Oktober 1923.)

Das Krankheitsbild der Gonorrhöe[1]) kann durch Verschiedenheiten in Intensität und Ausbreitung ihrer urogenitalen Lokalisation, besonders aber durch hämatogene Verschleppung und Ansiedlung in den verschiedensten Organen ein äußerst wechselvolles sein. Die Untersuchung der Frage, welche Momente für den speziellen Verlauf eines Krankheitsfalles verantwortlich zu machen sind, zeigt zunächst, daß individuelle Disposition hier eine große Rolle spielt. (Von mehreren Männern, die unter denselben Bedingungen mit einer Frau verkehren, kann der eine erkranken, der andere gesund bleiben.) Wie *Jadassohn* erwähnt, ist eine solche individuelle Disposition insbesondere bei der Aufnahme der Gonokokken[2]) in die Blutbahn und Ausbildung der metastatischen Gon. wirksam. Aber auch Differenzen in der Virulenz der G.-K. werden von ihm als für den Ablauf der Infektion bedeutungsvoll angesehen.

Jötten hat in der letzten Zeit durch interessante Versuche einen Beweis dafür erbracht. Er untersuchte eine größere Anzahl von Gonokokkenstämmen, die von verschiedenen Pat. stammten. Er fand große Differenzen unter ihnen, indem ein Teil neben größerer Widerstandskraft gegen die opsonische, bakteriotrope und bactericide Kraft des normalen Serums gleichzeitig eine größere Giftigkeit gegen Mäuse zeigte als die anderen Stämme. Es zeigte sich nun, daß die Stämme, welche im Laboratoriums- und Tierversuch größere Virulenz zeigten, solche waren, die auch bei den Pat. zu ernsteren, langdauernderen und komplizierteren Erkrankungen führten. Er zieht daraus den Schluß, es seien „deshalb die G.-K. in giftige und weniger giftige einzuteilen, von denen die giftigeren beim Menschen im allgemeinen schwerere, kompliziertere und langdauerndere Krankheitsformen hervorzurufen pflegen als die weniger giftigen."

Während der schon aus klinischen Beobachtungen angenommene Einfluß verschiedener Virulenzgrade der G.-K. auf einen mehr oder weniger schweren Ablauf einzelner Krankheitsfälle nunmehr durch *Jötten* bewiesen erscheint, ist über die Frage noch wenig bekannt, ob das Auftreten bestimmter Organkomplikationen bei der Gon. auch durch Besonderheiten der Erreger bedingt sein kann, ähnlich wie es bei anderen Infektionskrankheiten angenommen wird. So haben z. B. bei

---

[1]) = Gon. [2]) = G.-K.

der Lues immer wiederkehrende Beobachtungen gleichartiger nervöser Erkrankung bei mehreren von der gleichen Quelle infizierten Personen zunächst französische Autoren veranlaßt, für diese Fälle eine besondere Aggressivität der Spirochäten für das Zentralnervensystem anzunehmen (Virus nerveux), und ebenso hat *Nonne*, der im allgemeinen familiäre Disposition, konstitutionelle Verhältnisse, Einwirkungen des Milieus usw. als für das Entstehen der Nervenlues wirksame Ursachen ansah, für solche auch ihm bekannten Fälle ein für das Nervensystem besonders deletäres Syphilisgift, eine eigene biologische („neurotrope") Modifikation der Spirochäte angenommen. Auch an hepatotropes Virus wurde in neuerer Zeit bei einer Reihe von Luesfällen gedacht (*Fischl*).

Ob es auch Gonokokkenstämme gibt, welche besondere biologische Fähigkeiten besitzen und dadurch bestimmte Komplikationen verursachen, darüber ist noch wenig bekannt. Neben spärlichen und nicht beweiskräftigen klinischen Beobachtungen sind hier die Inokulationsversuche von *Welander* anzuführen, welcher mit einem aus Endocarditis gonorrhoica gezüchteten Stamme eine Gon. mit Arthritis erzeugt hat, was die Vermutung nahelegt, daß die Ursache für die Metastasierung beider Fälle in besonderen Eigenschaften des Gonokokkenstammes gelegen sei. Auch *Jadassohn* denkt an eine solche Möglichkeit und spricht in diesem Sinne von einer „eventuellen spezifischen Virulenz von Gonokokkenstämmen".

Ich selbst wurde durch die Beobachtung zweier Krankheitsfälle veranlaßt, mich mit diesem Gegenstande zu beschäftigen. Es handelte sich um Ehegatten, von welchen sich der Mann durch außerehelichen Coitus gonorrhoisch[1]) infizierte und am nächsten Tage, noch bevor bei ihm Krankheitserscheinungen aufgetreten waren, mit seiner Frau verkehrte und die Krankheit auf sie übertrug. Bei beiden nahm die Gon. einen durch ein exzessives und das Krankheitsbild beherrschendes Ergriffensein der regionären Lymphgefäße charakterisierten eigenartigen Verlauf. Da der ziemlich ungewöhnliche Verlauf beiden Fällen gemeinsam war und sie sich darin vollkommen gleichförmig verhielten, da die Infektion beider von derselben Quelle stammte und in sehr kurzem Intervall erfolgte und da schließlich bei beiden Ehegatten irgendwelche andere für dieses gleichförmige Verhalten verantwortlich zu machenden gemeinsamen Ursachen, wie etwa gleiche Disposition durch Blutsverwandtschaft auszuschließen waren, so mußte ich in einer Besonderheit des Gonokokkenstammes die Ursache dafür annehmen.

Fall I. J. H., Gastwirt, 41 Jahre alt. Frühere venerische Infektion negiert. Am 19. XII. 1922 außerehelicher Geschlechtsverkehr. Am nächsten Tag verkehrt er mit seiner Frau. Seit heute leichtes Brennen und geringer Ausfluß aus der Harnröhre. — *Status praesens;* 22. XII. Kräftiger vollblütiger Pat., interner

[1]) = gon.

Befund normal. Orificium urethrae leicht gerötet und geschwollen, bei Druck auf die Harnröhre geringe Menge dünnflüssigen Eiters. Sonst am Penis äußerlich keine Besonderheiten. Zweigläserprobe: Mäßige diffuse Trübung und einige gröbere Eiterflocken im ersten, klarer Urin im zweiten Glas. Mikroskopisch: Extra- und vorwiegend intracelluläre G.-K. in reichlicher Menge. — Diagnose: Akute Gon. ant. Injektionen mit Albargin 0,2 : 200.

24. XII. Seit gestern schmerzhafte Geschwulst der Vorhaut rechts. Das nicht phimotische Praeputium rechts durch hochgradige entzündliche Anschwellung stark verbreitert, nach vorn verlängert, der Penis dadurch asymmetrisch. In der Tiefe der Geschwulst fühlt man einen von der Gegend des Vorhautbändchens ausgehenden, bogenförmig gegen das Dorsum penis hinziehenden, derb elastischen und schmerzhaften Strang, welcher an die darüberliegende, hochgerötete, glatte und glänzende Haut leicht fixiert ist. Die entzündlichen Erscheinungen setzen sich nach rückwärts gegen das übrige intakte Penisintegument ziemlich scharf ab. In Fortsetzung der erkrankten coronaren Lymphgefäße läßt sich nach rückwärts ein medianer, nicht schmerzhafter, derber Strang unter normaler Haut tasten, der sich im hinteren Anteil des Penis verliert. Inguinale Lymphdrüsen ohne tastbare Veränderung. Ausfluß ziemlich reichlich, zweiter Urin klar. Therapie: Umschläge, Injektionen Albargin 0,3 : 200.

2. I. 1923. Pat. berichtet, daß der Ausfluß einen Tag nach dem Auftreten der Geschwulst am Gliede deutlich abgenommen habe, dagegen hätte die Schwellung am Gliedrücken kontinuierlich an Ausdehnung nach hinten zugenommen. Die Entzündung der Vorhaut hat sich sehr stark zurückgebildet, dagegen zeigt sich jetzt am Dorsum penis, und zwar nur im Bereiche der distalen Hälfte eine median verlaufende, bandförmige, hoch entzündlich gerötete, stark erhabene, polsterartige Schwellung, welche in der Tiefe einen übergänsekieldicken, angeschwollenen, sehr schmerzhaften, dorsalen Lymphstrang durchtasten läßt. Seitlich setzt sich die entzündliche Schwellung beiderseits ungefähr 1 cm von der Mittellinie entfernt ziemlich scharf von der übrigen nicht geschwellten Penishaut ab, ebenso endet sie hinten ziemlich unvermittelt in der Mitte der Penislänge. Rückwärts davon lassen sich unter der äußerlich unveränderten Haut die Lymphgefäße als dünner derber Strang bis zur Symphyse durchtasten. Ausfluß geringer, zweiter Urin klar.

6. I. Diesmal ist die proximale Gliedhälfte der Sitz einer sehr heftigen, der oben beschriebenen ganz ähnlichen Entzündung. Dagegen ist die Anschwellung über der distalen Penishälfte vollständig zurückgegangen, der Lymphstrang hier kaum mehr verdickt durchzutasten. Über der rückwärtigen Hälfte breite, bandförmige, hochgerötete, polsterartige Schwellung, die den in der Tiefe verlaufenden, derbelastischen und sehr stark verbreiterten Lymphstrang begleitet. Die Schwellung der Haut endet hinten an der Peniswurzel, doch läßt sich unter der Haut des Mons pubis nach rechts deutlich ein derber dünner Lymphstrang fühlen, der zu einer leicht vergrößerten spindelförmigen und etwas schmerzhaften, gut verschieblichen, inguinalen Lymphdrüse führt. Der Harnröhrenausfluß besteht verringert fort, hinterer Harnröhrenabschnitt weiter verschont. Albargin 0,4 : 200.

9. I. Die entzündlichen Erscheinungen hätten nach dem letzten Besuch noch zugenommen und einen Tag nachher ihren Höhepunkt erreicht, seien von da an aber allmählich zurückgegangen. Die Schwellung des Gliedes auch im hinteren Bereich zurückgebildet, in der Tiefe fühlt man deutlich von der Umgebung abgesetzt den dorsalen, wenig schmerzhaften Strang. In der Inguinalgegend ist noch die spindelförmige etwas vergrößerte Drüse und unter dem Mons pubis der dünne Verbindungsstrang zu tasten. Ausfluß sehr gering, von dünnflüssiger Beschaffenheit, zweiter Urin klar.

16. I. Lymphgefäße und -drüsen normal.

Nach fortgesetzter Injektionsbehandlung (Choleval 0,2 : 200, 0,5 : 200) war der Pat. anfangs Februar, also nach sechswöchigem Bestand von Krankheitserscheinungen frei und erwies sich auch später durch genaue Untersuchung als vollständig geheilt.

Der vorliegende Fall 1 wurde nicht für sich, sondern nur wegen des Zusammentreffens und der weitgehenden Ähnlichkeit mit dem zugehörigen noch zu besprechenden Fall 2 mitgeteilt. Immerhin scheint er schon an sich manche interessante Einzelheit darzubieten. Neben einer auf den vorderen Abschnitt beschränkten Harnröhrengonorrhöe, welche unter mäßigen Krankheitserscheinungen einen leichten Verlauf nahm, zeigt er das Bild einer sehr intensiven und mit heftigen perilymphangitischen Begleiterscheinungen einhergehenden gon. Lymphangitis des coronaren Lymphwurzelgeflechts, sowie der dorsalen Penislymphgefäße.

Die Erkrankung der Lymphbahnen bei akuter männlicher Gon. ist keineswegs selten (*Nobl* unter 2000 Gon.-Fällen 1,3%). *Nobl* war es auch, der die Lymphangitis blenorrhoica zum Gegenstand eingehender histologischer und bakteriologischer Untersuchungen nahm und dem es gelang, den Nachweis zu erbringen, daß die G.-K. selbst, nicht etwa deren Toxine oder eine Mischinfektion, die Erkrankung der Lymphgefäße verursachten (bei fünf unter neun daraufhin untersuchten Fällen in Schnitten-Gramfärbung G.-K. in der Innenwandung der erkrankten Gefäße nachgewiesen). Der kulturelle Nachweis ist *Nobl* nicht gelungen; seine Schwierigkeit ist ohne weiteres verständlich. Eine Ergänzung und Stütze finden *Nobls* Resultate noch durch die älteren Befunde von *Hansteen* und *Colombini*, welche aus Eiter gon. Bubonen G.-K. nicht nur mikroskopisch nachweisen, sondern auch kulturell identifizieren konnten. Ersterem gelang es sogar, durch Inokulation gezüchteter Mikroorganismen eine typische Impfblenorrhöe zu erzeugen. Da Entzündung der Lymphdrüsen und Lymphgefäße bei akuter Gon. häufig miteinander vergesellschaftet vorkommen, es sich also um denselben Krankheitsprozeß handelt und da sowohl in den Drüsen also auch in den zuführenden Lymphbahnen mikroskopisch G.-K. einwandfrei festgestellt werden konnten, so kann man die von exakten Forschern postulierte Ergänzung durch das Kulturverfahren, welche infolge der leichteren Gewinnbarkeit keimhaltigen Materials aus den Lymphdrüsen nur bei diesen gelungen ist, mit Recht auch auf die Lymphgefäße übertragen. Seit *Nobls* Befunden ist also die rein spezifische Natur der gon. Lymphangitis zweifellos erwiesen und allgemein anerkannt.

Von dem gewöhnlichen und gut bekannten Bild der gon. Lymphangitis weicht unser Fall durch das langsame, unter unserer Beobachtung über zehn Tage sich erstreckende, etappenweise Fortschreiten der Ent-

zündung von den distalen zu den proximalen Abschnitten des Penis wesentlich ab. Man hatte hier den Eindruck, daß das Fortschreiten des Prozesses in den Lymphbahnen mit Überwindung örtlichen Widerstandes durch ein langsames „rasenartiges" Fortwuchern der G.-K. an den Innenwandungen der Gefäße erfolgte und nicht etwa durch Verschleppung der Keime mit dem Lymphstrom, woran man in den Fällen denkt, wo es in kürzester Zeit zur Entwicklung der Lymphangitis im ganzen Erkrankungsbereich kommt.

Eine weitere kleine Abweichung unseres Falles von dem gewöhnlichen Bilde dürfte auch in dem Umstand gelegen sein, daß bei dem unter überaus heftigen Entzündungserscheinungen einhergehenden schweren Verlauf der Lymphangitis die Gon. der Urethra selbst einen äußerst milden Verlauf nahm. Das Auftreten der Lymphangitis kann also in unserem Falle keineswegs auf eine besondere Schwere der Infektion, auf einen hohen Grad der Virulenz oder Expansionskraft der G.-K. zurückgeführt werden, die sich ja auch in der Harnröhre hätte äußern müssen, sondern es mußte ein anderes Moment zur Erklärung für die besondere Einstellung des ganzen Krankheitsverlaufes auf die Lymphgefäße herangezogen werden. Und diese Erklärung hat mir die gleichzeitige Beobachtung des zugehörigen Falles 2 gegeben.

Bevor ich zu seiner Besprechung übergehe, möchte ich noch kurz auf eine weitere Beobachtung im Verlaufe des Falles 1 hinweisen, obwohl sie nicht zu der eingangs aufgeworfenen Frage in irgendeiner Beziehung steht. Der Pat. gibt an, daß einen Tag nach Beginn der akuten Lymphangitis der bis dahin ziemlich reichliche Ausfluß aus der Harnröhre sich auffallend verringert habe, eine Beobachtung, die wir ja auch sonst bei anderen gon. Komplikationen, wie besonders bei der akuten Epididymitis so häufig machen können. Während aber bei der mit hohem Fieber einsetzenden Nebenhodenentzündung die das Wachstum der G.-K. hemmende Wirkung der Temperatursteigerung mit als Erklärung herangezogen werden kann, entfällt dieses Moment bei der ohne Fieber verlaufenden Lymphgefäßerkrankung unseres Falles. Man kann vielleicht hier ebenso wie für andere Komplikationen annehmen, daß bei Auftreten des neuen Herdes in gesteigerter Menge und vielleicht unter leichteren anatomischen Bedingungen als von der Urethralschleimhaut Antigene (Endotoxine ?) in die Zirkulation gelangen und eine vermehrte Antikörperbildung verursachen, was wenigstens vorübergehend eine Hemmung des Gonokokkenwachstums zur Folge hat (Autovaccination). Schon *Jadassohn* (Deutsche Klinik) hat die Vermutung ausgesprochen, daß die Remissionen im Krankheitsverlauf, die häufig bei mit Fieber einhergehenden Komplikationen auftreten, nicht nur auf die die G.-K. hemmende Wirkung der Temperaturerhöhung, sondern vielleicht auch auf die gesteigerte Toxinresorption und vermehrte Produktion von

Schutzstoffen zurückzuführen seien. Wie bei anderen Komplikationen war auch in unserem Falle die nach dem Auftreten der Lymphangitis nachweisbare Verringerung des Ausflusses keine dauernde, sondern nach einigen Tagen nahm er wieder zu, um sich erst allmählich unter dem Einfluß der Therapie und mit dem Abklingen der Entzündung wieder zu verringern und schließlich ganz zu schwinden. Daß die Besserung der Symptome keine dauernde war, erscheint dadurch erklärlich, daß in der Wechselwirkung zwischen Infektion und Schutzkräften des Organismus sich die Erreger allmählich den Widerständen anpassen und im Kampfe ihrerseits wieder die Oberhand gewinnen.

Fall II. Johanna H., 44 Jahre alt. Frühere Anamnese belanglos. Letzter Coitus am 20. XII. mit ihrem Manne (Fall I). Vor vier Tagen ohne äußere Veranlassung heftige Schmerzen in der rechten Leistenbeuge, welche immer mehr zunahmen. Gleichzeitig stark vorgewölbte Geschwulst, von der Leistenbeuge gegen die Vulva hin. Pat. mußte sich zu Bette legen und nahm an, daß sich ein Leistenbruch ausgebildet habe. Ungefähr zur selben Zeit etwas Ausfluß aus der Scheide. — 30. XII. 1922. *Status praesens:* Große, bäuerlich robuste Frau ohne Zeichen innerer Organerkrankung. In der rechten Leistenbeuge von der Gegend der Klitoris nach rechts in die Leistenbeuge hinziehende längliche Geschwulst von mehreren Zentimeter Breite und beträchtlicher Höhe. Die Haut darüber stark entzündlich verdickt, gerötet gegen die Unterlage wenig verschieblich. Bei Betasten fühlt man eine von der Gegend der vorderen Commissur ausgehende und in annähernd horizontalem Verlauf gegen die Leistenbeuge sich hinziehende Geschwulst, in deren Tiefe man deutlich einen sehr schmerzhaften Strang von ungefähr Bleistiftdicke unterscheiden konnte, welcher ohne scharfe Grenzen in die etwas infiltrierte und stark ödematöse Umgebung überging. Die inguinalen Drüsen mäßig vergrößert, kaum schmerzhaft, die Haut darüber unverändert. Andere inguinale Prozesse waren leicht auszuschließen; Diagnose unzweifelhaft: Entzündung der von der Vulva zu den inguinalen Drüsen verlaufenden oberflächlichen Lymphgefäße. Vulva im allgemeinen nicht gerötet oder geschwellt, nur ein ringförmiger, die Urethralmündung umgebender geröteter Wulst. Auch die Gegend der Klitoris und diese selbst entzündlich verdickt, Oberfläche gerötet, glatt und glänzend. Beim Ausstreichen der Harnröhre eitriges Sekret. Urin zeigt mäßige, diffus wolkige Trübung. Äußerer Muttermund von einem dicken Pfropf gelblichen Eiters erfüllt, Schleimhaut der Portio nicht erodiert. Im Urethral- und Cervixsekret einwandfrei G.-K. — Diagnose: Akute Gon. der Harnröhre und des Cervicalkanals mit Entzündung der regionären Lymphgefäße. Tägliche Behandlung, bisweilen mit eintägiger Unterbrechung.

Die starke Geschwulst über dem Lymphstrang dauerte nur mehr zwei Tage unvermindert fort, von da ab verschwand zunächst die Rötung und entzündliche Verdickung der Haut und die Geschwulst fiel ab. Gleichzeitig bildete sich auch der entzündliche Wulst um die Urethralmündung und die Schwellung der Klitoris zurück. Deutlich war jedoch noch in der ersten Zeit unter der Haut des Mons veneris der nach rechts verlaufende schmerzhafte und verdickte Lymphstrang zu tasten.

4.—9. I. 1923. Menstruation. In den ersten Tagen derselben neuerliche Zunahme der lymphangitischen Erscheinungen.

Am 9. I. war die Geschwulst wieder zurückgegangen, äußerlich nichts mehr zu sehen, nur die verdickten Lymphgefäße noch deutlich zu tasten. Von da ab bildeten sich aber auch diese Reste der entzündlichen Schwellung zurück und in wenigen Tagen war nichts mehr zu spüren. Die Harnröhrengonorrhöe ging unter

fortgesetzter Injektionsbehandlung sehr bald zurück. Mitte Januar kein Ausfluß mehr nachzuweisen, im Urin immer mehr zunehmende Klärung. Die Cervicalgonorrhöe erwies sich als ziemlich schwer, daher Mitte Januar zunächst äußerst vorsichtige, dann aber energischere endocervicale Behandlung. In kurzer Zeit deutliches Nachlassen der Erscheinungen und von da ab fortschreitende Heilung. Ende März (auch nach Provokation) sämtliche Krankheitssymptome geschwunden; Entlassung.

Das Besondere dieses eben mitgeteilten Falles von weiblicher Gon. liegt in der starken Mitbeteiligung der von der Vulva zur Leistengegend hinziehenden Lymphgefäße in Form einer hochgradigen entzündlichen Verdickung des Lymphstranges, welche das umgebende Bindegewebe im weiteren Bereich in Mitleidenschaft zog und zu einer in der ersten Zeit das Krankheitsbild beherrschenden mächtigen Geschwulstbildung führte. Bei den geringen sonstigen Krankheitserscheinungen waren die hochgradigen Veränderungen an den Lymphgefäßen um so auffallender. Wie heftig ihre Entzündung war, zeigte sich nicht nur in der mächtigen Verdickung des Lymphstranges bis zur Dimension eines Bleistiftes, sondern auch in dem Umstande, daß das im Bereiche des Mons veneris schon an sich sehr dicke und derbe Integument über der Geschwulst in ihrer ganzen Dicke von der entzündlichen Durchtränkung und Infiltration betroffen war, was zu der beschriebenen, mehrere Zentimeter breiten streifenförmigen Rötung und Verlötung mit der Unterlage führte. Obwohl eine so heftige Lymphgefäßentzündung bei weiblicher Gon. kaum jemals gesehen wurde, so konnte ihre Erkrankung doch nur mit der Gon. in Zusammenhang gebracht werden, da kein anderer Erkrankungsprozeß vorlag, welcher dieselbe hätte erklären können. Eine Erklärung bedurfte weiter die wulstförmige Verdickung um die Urethralmündung, sowie die Anschwellung der Klitorisgegend. Bei den geringen entzündlichen Erscheinungen der Harnröhrenschleimhaut, dem Mangel jedes spontanen Ausflusses, sowie dem Fehlen jeder entzündlichen Erscheinung im Bereiche der übrigen Vulva, konnte an eine Reizwirkung der Sekrete nicht gedacht werden. Dagegen konnten diese Veränderungen, die den Weg der Lymphbahn markierten und sich nach oben über die vordere Commissur ohne Unterbrechung in die entzündeten und strangförmig verdickten Lymphgefäße im Bereiche des Mons veneris fortsetzten, im Zusammenhang mit deren Erkrankung unschwer und eindeutig als durch Entzündung der hier verlaufenden, feineren Lymphadern entstanden erkannt werden.

Die in der Umgebung der Harnröhrenmündung ihren Ursprung nehmenden Lymphgefäße stellen nämlich zunächst feinste, netzartig angeordnete Saugröhrchen dar, welche in annähernd medianem Verlauf über die Gegend der Klitoris ziehen und durch Vereinigung miteinander größere Lymphgefäße bilden, welche über die vordere Commissur und von hier in annähernd horizontalem Verlauf bis zu den Drüsen in der Leistenbeuge gelangen. Da es sich in der Nachbarschaft der Urethral-

mündung, wie erwähnt, um ein zartes, fein verteiltes Lymphwurzelgeflecht handelt, so macht sich dessen Entzündung, welche sich zudem infolge der Zartheit der Gefäßchen sehr leicht auf die Umgebung mitteilt, mehr als diffuse Rötung und Schwellung bemerkbar. Sie findet beim Manne eine Analogie in der Erkrankung des coronaren Lymphwurzelgeflechtes, welche bei akuter männlicher Gon. das Bild der diffusen Anschwellung und Verdickung der Vorhaut verursacht und welche sich manchmal noch nach rückwärts in die strangförmige Erkrankung der dorsalen Penislymphgefäße fortsetzt.

Wenn wir uns nun fragen, ob ähnliche Fälle von gon. Lymphangitis bei der Frau bekannt sind, so finden wir in allen einschlägigen Lehrbüchern (*Finger*, *Bruhns* bei *Riecke*, *Wolff* und *Mulzer* u. a.), selbst in der überaus ausführlichen Schilderung der Gon. des Weibes von *Menge* im Handbuch der Geschlechtskrankheiten einer Lymphangitis nicht Erwähnung getan. Auch *Nobl* spricht in der schon oben erwähnten eingehenden Bearbeitung der Frage der gon. Lymphangitis nur von den Verhältnissen beim Manne und macht einer Lymphangitis beim Weibe keine Erwähnung. Nur bei *Jadassohn* (Deutsche Klinik) im Anschluß an die Besprechung der gon. Lymphangitis beim Manne finde ich die Bemerkung: „Analoge Erscheinungen bei Gonorrhöe der Frauen sind unzweifelhaft wesentlicher seltener“, womit ja auch das sonst völlig negative Literaturergebnis übereinstimmt.

Die Ursache für das differente Verhalten der beiden Geschlechter in bezug auf die Häufigkeit des Vorkommens von gon. Lymphangitis finde ich in den anatomischen Verhältnissen gelegen. Beim Manne liegt die Harnröhre auf der Unterseite des Penis relativ oberflächlich unter der Haut und ist hier allenthalben während ihres langen Verlaufs von einem reichen Netz feinster Lymphgefäßchen umscheidet, welche in die größeren oberflächlichen Lymphstämme des Gliedes gelangen. Besonders innig ist der Kontakt im vordersten Anteil, wo in der Gegend des Vorhautbändchens und in den beiderseitigen Frenularnischen sich ein fein verteiltes Lymphwurzelgeflecht befindet, welches für die Aufnahme von G.-K. besonders günstige Verhältnisse bietet und diese zu den oberflächlichen dorsalen Lymphgefäßen des Penis weiterleitet. Beim Weibe dagegen mündet die Harnröhre in der Vulva nach einem darauf senkrecht gerichteten, aus der Tiefe kommenden Verlauf und tritt aus diesem Grunde mit dem die Harnröhrenmündung umgebenden oberflächlichen Saugadergeflecht mit keinem größeren Wandabschnitt, sondern nur mit ihrem Mündungsanteil in Berührung. Daraus ergibt sich schon eine gegenüber den Verhältnissen beim Manne verringerte Möglichkeit der Aufnahme von G.-K. in die oberflächlichen Lymphbahnen.

Ein weiterer Unterschied zwischen den beiden Geschlechtern ist in folgendem gelegen. Beim Manne verlaufen die zumeist erkrankenden

Lymphgefäße am Gliedrücken unter einer äußerst zarten und dünnen Haut, welche infolge dieser Beschaffenheit die Verdickungen der entzündeten Lymphgefäße um so leichter hervortreten und als Stranggebilde sichtbar werden läßt und welche von der perilymphangitischen Entzündung aus demselben Grunde leicht in ihrer ganzen Dickenschicht, also bis zur sichtbaren Hautoberfläche, betroffen wird. Dadurch kommt es zu der bekannten schmerzhaften, streifenförmigen Rötung und Schwellung des Integuments, welche erst die Erkrankung der darunterliegenden Lymphgefäße sowohl subjektiv als auch objektiv so recht sinnfällig zur Wahrnehmung bringt. Wir sehen ja auch, daß die Erkrankung der Lymphgefäße wenigstens in dieser sichtbaren Form regelmäßig an der Peniswurzel ihr Ende nimmt. Beim genauen Durchtasten wird man wohl in einigen Fällen noch eine mäßige Verdickung der Lymphgefäße als Fortsetzung des dorsalen Lymphstranges fühlen können, wie es auch in unserem Falle 1 möglich war; die Haut darüber aber ist nicht mehr gerötet, zeigt keine Schwellung und läßt infolge ihrer dicken Beschaffenheit den Lymphstrang nicht mehr über das Niveau der Haut hervortreten. Im Bereiche des Mons pubis zeigt ja die Haut eine viel dickere und derbere Beschaffenheit, trägt hier die mit tiefsitzenden Papillen und langen Schäften versehenen Schamhaare und wird infolge ihres viel festeren Gefüges und ihrer größeren Dicke in geringerem Grade und jedenfalls nicht in ihrer vollen Dicke von der Perilymphangitis betroffen. Subjektiv dürfte ja jede Lymphangitis erst durch Mitbeteiligung der die sensiblen Nervenendigungen führenden oberflächlichsten Hautschichten zur Wahrnehmung kommen. Durch diese Verhältnisse kommt es, daß die Lymphgefäßentzündung beim Manne scheinbar immer an der Peniswurzel ihr Ende findet.

Im Gegensatz zu den Verhältnissen beim Manne gelangen beim Weibe die in der Umgebung der Harnröhrenmündung ihren Ursprung nehmenden Lymphgefäße schon nach ganz kurzem medianen Verlauf über die Gegend der Klitoris unter die Haut des Mons veneris, wo die schon beim Manne erwähnten, für das Deutlichwerden einer Lymphangitis erschwerenden Verhältnisse obwalten, nämlich die Dicke und derbe Beschaffenheit des darüber liegenden Integuments. — In dem Abschnitte aber, wo die Lymphbahnen noch unter der zarten Schleimhaut der Vulva verlaufen, also zwischen Harnröhrenmündung und vorderer Commissur, handelt es sich noch nicht um größere gesammelte Gefäße, sondern um ein zartes Saugadergeflecht, dessen Entzündung sich naturgemäß nicht in Form eines entzündlichen Stranges, sondern als mehr diffuse Schwellung der Umgebung der Urethralmündung und der Klitoris bemerkbar macht. Solche Erscheinungen haben wir in unserem Falle 2 gesehen und kann man nicht allzu selten bei akuter weiblicher Gon. finden. In solchen Fällen, wo die Schwellung und Rötung der Klitoris und um

die Urethra nicht als Teilerscheinung einer auf Reizwirkung der Sekrete zurückzuführenden (paragonorrhoischen) Vulvitis, sondern isoliert auftritt, muß man an eine gon. Erkrankung der hier befindlichen, fein verteilten Lymphgefäßchen denken. Sie ist, wie schon oben erwähnt, ein Analogon zur Anschwellung des Präputiums bei akuter männlicher Gon. als Ausdruck der gon. Erkrankung des coronaren Lymphwurzelgeflechtes.

Über die Verhältnisse beim Weibe möchte ich kurz resümieren, daß 1. infolge der anatomischen Lage der Harnröhre es seltener als beim Manne zur Aufnahme von G.-K. in die oberflächlichen Lymphbahnen kommt und daß 2. eine etwaige gon. Erkrankung derselben viel schwerer erkannt wird, dadurch daß a) die Erkrankung im vulvären Abschnitt als diffuse Anschwellung auftritt und daher nicht richtig gewertet wird, b) der nächstfolgende Abschnitt beim Weibe unter der dicken und derben Haut des Mons veneris verläuft und dort dadurch verdeckt wird und c) ein den dorsalen Penislymphgefäßen des Mannes entsprechender Abschnitt, in welchem größere gesammelte Lymphgefäße unter dünner, zarter Haut verlaufen, was die besten Chancen für ihre richtige Erkennung gibt, beim Weibe überhaupt fehlt.

Die vorausgehenden Ausführungen sollen gezeigt haben, warum eine Lymphangitis gonorrhoica beim Weibe so selten diagnostiziert wird und auch in der Literatur so wenig Berücksichtigung gefunden hat. Es bedarf wohl einer erheblichen Steigerung des Grades der Entzündung und der Intensität der Erscheinungen wie in unserem Falle 2, um die Lymphangitis auch beim Weibe ohne weiteres zur Wahrnehmung zu bringen.

Ich komme nun zum Vergleiche unserer beiden Fälle und zur Verwertung des aus ihrem Zusammentreffen gewonnenen Tatsachenmaterials zur Beleuchtung der eingangs aufgeworfenen Frage nach den Ursachen für den besonderen Verlauf einzelner Gon.-Fälle. Zunächst fiel uns bei Fall 1 das Mißverhältnis zwischen der Heftigkeit der Erscheinung von seiten der erkrankten Lymphgefäße einerseits und dem leichten Verlauf des Harnröhrentrippers andererseits auf. Da eine besondere Schwere der Infektion nicht zutraf, im Gegenteil der Gesamtablauf sehr gutartig war, so konnte von einem besonderen Virulenzgrad der G.-K. nicht gesprochen und mußte eine andere Ursache für die relativ schwere Erkrankung der Lymphgefäße angenommen werden. Auch im Falle 2 bei einer keineswegs schweren Harnröhrengonorrhöe das außergewöhnliche Bild einer heftigen Lymphangitis. Die Infektion des Falles 2 erfolgte durch Fall 1 und es ist wohl das Naheliegendste, das beiden Fällen gemeinsame, von dem gewöhnlichen Bilde abweichende Verhalten auf eine besondere Eigenschaft des gemeinsamen Erregers zurückzuführen. Weder in dem einen noch in dem anderen Falle ließ sich in einem Konstitutionsfehler eine andere Erklärung für das besondere Ergriffenwerden der Lymph-

bahn finden. Beide Patienten waren sonst kerngesunde Leute, die niemals eine besondere Vulnerabilität des Organismus oder des lymphatischen Systems im besonderen gezeigt hatten. Ebensowenig war Blutsverwandtschaft als beiden gemeinsames Moment vorhanden, womit man das gleiche Verhalten gegenüber der Infektion hätte erklären können.

Ich komme hiermit zur Erkenntnis, daß die Ursache für den besonderen Verlauf unserer beiden Fälle nicht in dem Organismus der Erkrankten, sondern in den Erregern selbst gelegen sein mußte, d. h. daß die *in unseren Fällen wirksamen G.-K. in sich die erhöhte Fähigkeit zur Ansiedlung und Wucherung in den Lymphbahnen getragen haben*, sei es, daß ihnen der Boden der Lymphgefäße für ihr Wachstum besser zusagte, sei es, daß sie besser imstande waren, von diesem Substrat ausgehende, gegen ihre Entwicklung gerichtete Widerstände zu überwinden. Wir denken also an eine besondere Modifikation der G.-K., die durch ihre gesteigerte, gegen die regionären Lymphgefäße gerichtete Aggressivität ein von dem Gewöhnlichen abweichendes Verhalten zeigten. Wir wollen hier von *lymphotropen* G.-K. sprechen. Wodurch diese Abänderung der Erreger erfolgt, ist schwer zu sagen. Sicher ist, daß Gewöhnung an das Terrain hier nicht in Frage kommt, denn G.-K., die einmal in Lymphgefäße gelangt sind, kommen wohl für eine neue Übertragung niemals in Betracht, da sie nicht nach außen ausgeschieden werden.

In der eingangs aufgeworfenen Frage nach den Ursachen für den varianten Ablauf einzelner Gon.-Fälle scheinen uns unsere beiden Fälle einen Beleg dafür abzugeben, daß neben den bisher schon bekannten individuellen (dispositionellen) Momenten, sowie den (jüngst auch experimentell erwiesenen) Differenzen in der Virulenz und Giftigkeit der Erreger noch besondere biologische Verhältnisse der G.-K. im Sinne einer spezifischen Einstellung auf ein bestimmtes Gewebe mit eine Rolle spielen können.

Zusammenfassung.

In vorliegender Arbeit habe ich an einem Falle von männlicher gon. Lymphangitis interessante klinische Details mitteilen können, ferner im Anschluß an die Schilderung eines hochgradigen Falles von gon. Lymphgefäßentzündung bei einer Frau die Frage dieser weiblichen Erkrankung mit besonderer Berücksichtigung der anatomischen Verhältnisse besprochen und schließlich aus dem Zusammentreffen und der Besonderheit der beiden Fälle den Schluß auf das Vorkommen lymphotroper Gonokokkenstämme gezogen. Damit glaube ich in der Frage nach den Ursachen für den besonderen Ablauf gon. Krankheitsfälle eine interessante Tatsache aufgedeckt und durch Mitteilung unserer Fälle einen Beleg dafür deponiert zu haben.

Literatur.

Bruhns, Gonorrhöe. Im Lehrbuch der Haut- und Geschlechtskrankheiten von Riecke. — *Colombini*, Il diplococco di Neisser nelle adeniti blenorrhagiche inguinali suppuranti. Rif. med. 27 u. 28. Genaio 1898. — *Finger*, Die Blenorrhöe der Sexualorgane und ihre Komplikationen. — *Fischl*, Kasuistischer Beitrag zur Frage der Organotropie der Spirochaeta pallida. Wien. med. Wochenschr. 1920, Nr. 2. — *Hansteen*, Vereiterung der Leistendrüsen durch den Gonokokkus. Arch. f. Dermatol. u. Syphilis 38, H. 3. — *Jadassohn*, Allgemeine Ätiologie, Pathologie, Diagnose und Therapie der Gonorrhöe. Im Handbuch der Geschlechtskrankheiten von Finger, Jadassohn, Ehrmann und Grosz. — *Jadassohn*, Über die Komplikationen der Blenorrhöe. Deutsche Klinik am Eingange des 20. Jahrhunderts. — *Jötten*, Beziehungen verschiedener Gonokokkenarten zur Schwere der Infektion. Münch. med. Wochenschr. 1920, Nr. 37. — *Menge*, Die Gonorrhöe des Weibes. Im Handbuch der Geschlechtskrankheiten. — *Nobl*, Pathologie der blenorrhoischen und venerischen Lymphgefäßerkrankungen. Deuticke 1901. — *Nonne*, Syphilis und Nervensystem. — *Wolff* und *Mulzer*, Lehrbuch der Geschlechtskrankheiten.

Über Chlamydozoa-Strongyloplasmen.

IX. Mitteilung[1]).

Cytologische Untersuchungen über das Condyloma acuminatum.

Von

Privatdozent Dr. **B. Lipschütz.**

Mit 2 Textabbildungen.

(Eingegangen am 15. Oktober 1923.)

Klinische Beobachtungen und experimentelle Untersuchungen der letzten Jahre (*Waelsch, Ziegler*) haben die spezifische infektiöse Natur des Condyloma acuminatum mit großer Wahrscheinlichkeit nahegelegt, ohne daß es gelungen wäre, den Erreger in seiner morphologisch-mikroskopischen Gestalt nachzuweisen. Eingehende Untersuchungen über das pathologische Substrat des spitzen Kondyloms hatten schon 1893 *Ducrey* und *Oro* mitgeteilt.

Sie machten auf gewisse Gebilde aufmerksam, die durch ihre spezielle Morphologie ihnen den Eindruck von parasitären Formen (Sporozoen) erweckten. Die Körper sind rundlich, länglich oder unregelmäßig begrenzt, haben einen homogenen feinkörnigen Inhalt und eine doppelt konturierte lichtbrechende Membran. Die Gebilde wurden sowohl bei Sekret- als auch in Schnittuntersuchungen festgestellt, worüber eine Reihe von Abbildungen Aufschluß geben. Diese „Elementi di dubbia interpretazione" zeigen nach *Ducrey* und *Oro* große Ähnlichkeit mit den bekannten Parasitenformen der Kaninchencoccidiose und sie schreiben daher in ihren Schlußfolgerungen:

„Lo studio istologico della lesione ci ha monstrato la presenza di elementi di dubbia interpretazione, analoghi a quelli che alcuni autori in processi varii (epithelioma, acne mollusco, morbo di Paget, morbo del Darier ecc.) hanno considerato come forme parassitarie animali della classe degli sporozoarii" und geben der Ansicht Ausdruck, daß man berechtigt wäre, das spitze Kondylom in die als „Psorospermosen" bezeichnete Gruppe von Krankheiten einzureihen, falls es gelingen würde, die parasitäre Natur der beschriebenen Gebilde einwandfrei nachzuweisen und mit ihren Kulturen im Experiment die klinische Form des spitzen Kondyloms zu erzeugen.

Wie aus dieser kurzen Wiedergabe der Arbeit von *Ducrey* und *Oro* hervorgeht, bewegen sich die 1893 mitgeteilten Untersuchungen der Autoren ganz im Geiste der damals herrschenden Ansichten über die

[1]) Siehe die bisher erschienenen 8 Mitteilungen im Literaturverzeichnis dieser Arbeit.

Rolle der sog. „Psorospermien“ bei Paget's Disease, bei Psorospermosis follicularis vegetans usw. Im Gegensatz zu der verhältnismäßig großen Literatur, die sich beispielsweise mit den „corps ronds“ bei der *Darier*schen Krankheit befaßt, haben die Untersuchungen von *Ducrey* und *Oro* über das spitze Kondylom gar keine Aufmerksamkeit auf sich gelenkt und haben auch bisher keine Überprüfung gefunden. In *Unnas* Histopathologie der Hautkrankheiten (1894) werden die Angaben von *Ducrey* und *Oro* nicht erwähnt.

Cytologische Untersuchungen über das spitze Kondylom liegen des weiteren von *P. Fiori* vor; die Ergebnisse sind in drei Veröffentlichungen niedergelegt, die im wesentlichen gleichlautend sind und daher auch gemeinsam besprochen werden können.

Fiori erwähnt folgende Zellveränderungen: Anschwellen des Kernes, Vermehrung des Volumens des Nucleolus, Auftreten von intranucleären *acidophilen* Massen, Karyolysis und Karyorrhexis; des weiteren kommt es zu Änderungen der Form, des Volumens und der Struktur des übrigen Zellkörpers, die sich hauptsächlich in Vakuolisierung des Protoplasmas äußern, sowie im Auftreten von Massen darin, die sie sich nach *Mann* rot färben lassen. Diese Massen, die *Fiori* als „Zelleinschlüsse“ des spitzen Kondyloms bezeichnet, haben wechselnde Dimensionen; zuweilen sind es feinste Körnchen, meistens jedoch Körperchen von der Größe eines roten Blutkörperchens, von rundlicher, ovaler oder polyedrischer Form, mit scharfen Rändern und körnigem, stark lichtbrechendem Inhalt. Sie liegen zuweilen in einer Einkerbung des Kernes, ausnahmsweise findet man sie auch in den intercellulären Räumen.

Wie aus dieser kurzen Wiedergabe der *Fiori*schen Arbeit ersichtlich ist, nimmt der Autor keine scharfe Trennung der Protoplasma- und Kernveränderungen vor, denn er leitet erstere von letzteren ab, wie er an einer Stelle seiner Arbeit ausführt: „Die Kernmasse scheint im Begrift (zu sein) aus dem Kern herauszutreten.“ Über die Deutung der Gebilde äußert er sich vorsichtig; er hält sie für nucleären Ursprunges und für das Produkt einer chemischen Reizung im Sinne von *Hunger*, *Centanni* und *Sanfelice*. Mit den beim Molluscum contagiosum und Epithelioma contagiosum der Tauben beschriebenen Zellveränderungen glaubt *Fiori* eine gewisse Verwandtschaft der von ihm beim spitzen Kondylom beobachteten Gebilde annehmen zu müssen, ebenso betont der Autor die Ähnlichkeit dieser Gebilde mit den Zelleinschlüssen bei Lyssa (*Negri*sche Körper), die er in *Sanfelices* Präparaten nachweisen konnte.

Ich bin auf diese bisher in der Literatur vorliegenden cytologischen Untersuchungen des spitzen Kondyloms deswegen genauer eingegangen, um einmal ein bisher in dermatologischen Kreisen gänzlich unbeachtet gebliebenes Arbeitsgebiet wieder in Erinnerung zu bringen und ferner, um hauptsächlich bei der Schilderung meiner eigenen Befunde auf die weitgehenden Differenzen, die zwischen diesen und den Angaben *Fioris* bestehen, aufmerksam zu machen.

Meinen hier mitzuteilenden Untersuchungen über das spitze Kondylom lag der Gedanke zugrunde, den ich in einem im Sommer 1920 in der „Wiener dermatologischen Gesellschaft" über die „Ätiologie des Herpes zoster" gehaltenen Vortrag (Wien. klin. Wochenschr. 1920) entwickelt hatte. Ich habe damals die Hypothese aufgestellt, daß möglicherweise noch eine weitere Reihe infektiöser Dermatosen mit bisher ungeklärter Ätiologie durch Erreger bedingt sein dürfte, die in die *Karyooikongruppe* der *Chlamydozoa-Strongyloplasmen* gehören. Als solche Dermatosen hatte ich damals hauptsächlich zwei *infektiöse Akanthome* — das *Condyloma acuminatum* und die *Warzen* — angeführt. Bei mikroskopisch-bakteriologischen Untersuchungen der erkrankten Stachelschicht des spitzen Kondyloms konnte ich in Ausstrich- und Tupfpräparaten keine einwandfreien Ergebnisse erzielen. Im Jahre 1917 ist es mir dann gelungen, gesetzmäßig zur Ausbildung gelangende cytologische Befunde nachzuweisen, deren Deutung mir jedoch damals große Schwierigkeiten bereitete. Erst auf dem Umweg des Studiums der *Karyooikongruppe*, namentlich der Krankheiten der *Herpesgruppe*, bin ich in den letzten zwei Jahren auf meine früheren Untersuchungen über das spitze Kondylom zurückgekommen und möchte über sie an dieser Stelle, soweit sie einen gewissen Abschluß gefunden haben, berichten.

Der Arbeitsplan, nach dem meine Untersuchungen über das spitze Kondylom vorgenommen wurden, stellte sich die Aufgabe, zu versuchen, ob es gelingt, durch ein eingehendes Studium der Cytologie des spitzen Kondyloms Anhaltspunkte über die Ätiologie dieses infektiösen Akanthoms zu gewinnen. Die meisten bisherigen mikroskopischen Untersuchungen befassen sich bloß mit dem Studium seines histologischen Bildes, worüber wir bekanntlich *Unna* eine meisterhafte Schilderung verdanken; cytologische Untersuchungen fehlen aber (mit Ausnahme der oben angeführten Arbeiten), da man sich wohl — wie auch sonst in der Histopathologie der Hautkrankheiten — sehr eingehend mit der Erforschung des kranken Gewebes, wenig aber mit dem Studium der Zellen als *Bausteine* des letzteren beschäftigt hat. Daß es aber auf diesem, von mir seit vielen Jahren beschrittenen Weg möglich ist, tieferen Einblick in die Natur der *krankhaften Zellveränderungen* zu nehmen und aus ihnen zu Schlußfolgerungen über die Ätiologie der Hautkrankheiten zu gelangen, glaube ich in zahlreichen Untersuchungen (über Molluscum, Paravaccine, Herpes zoster, Herpes genitalis, Herpes febrilis usw.) gezeigt zu haben

Bei den meisten dieser Infektionskrankheiten der Haut sind wir nicht imstande, das Virus in seiner mikroskopischen Form darzustellen und noch weniger es zu züchten. Wohl aber können wir bei allen diesen Affektionen mit Leichtigkeit gesetzmäßig zur Ausbildung gelangende cytologische Veränderungen nachweisen, die uns per analogiam mit bekannten Befunden bei einer Reihe von „Einschlußkrankheiten" (Vaccine-Variola, Lyssa usw.) bestimmte Anhaltspunkte für die Deutung der Ätiologie der betreffenden Infektionen in die Hand geben. Es war daher naheliegend, diesen Weg auch beim Studium des spitzen Kondyloms zu beschreiten. Wie einleitend ausgeführt

wurde, liegen diesbezüglich in der Literatur sehr spärliche und einander widersprechende Angaben vor.

Meine nach einer bestimmten, weiter unten zu schildernden Technik ausgeführten Untersuchungen haben bei sämtlichen Fällen von Condyloma acuminatum in Übereinstimmung mit meinen im eingangs erwähnten Vortrag vertretenen hypothetischen Anschauungen ergeben, daß *sich an den Kernen eines großen Teiles der das Condyloma acuminatum zusammensetzenden Epithelzellen charakteristische Veränderungen nachweisen lassen.* Diese verleihen dem Gewebe eine typische Note; da sonstige irgendwie bemerkenswerte cytologische Veränderungen nach meinen Untersuchungen fehlen, so geht schon daraus die gänzliche Verschiedenheit meiner Befunde etwa von denen *Fioris* hervor, worauf ich weiter unten noch genauer zurückkommen werde.

Bei der Durchmusterung der Schnitte mit schwachen Linsen fällt meist schon die färberische Differenzierung der einzelnen Abschnitte der gewucherten Stachelschicht auf, indem sich häufig die peripheren von den zentralen Anteilen der Zapfenbildungen dadurch unterscheiden, daß erstere aus heller, letztere aus dunkler gefärbten Gewebsabschnitten zusammengesetzt sind, und daß diese Unterschiede ausschließlich auf *ungleichem Verhalten der Zellkerne* beruhen. Es war somit eine eingehende *Analyse der Natur der Kernveränderungen* anzustreben.

Diese bereitete aber zunächst große Schwierigkeiten, die erst mit wechselnden Fixations- und Färbemethoden großenteils überwunden wurden. Um zu einer exakten Deutung der zu beschreibenden Befunde zu gelangen, hat es sich hier als notwendig erwiesen, jede erkrankte Zelle bzw. jeden veränderten Zellkern genau zu durchmustern und namentlich die bei vergleichenden Untersuchungen der Krankheiten der *Karyooikongruppe* gewonnenen Ergebnisse zu berücksichtigen. Exakte Arbeitstechnik, ein gutes optisches System und ein mikroskopisch geschultes Auge stellen desgleichen ein unentbehrliches Rüstzeug beim Nachweis der zahlreichen für die Deutung der gesamten Befunde wichtigen Bilder dar.

Bezüglich der *Technik* hat es sich im Laufe der Untersuchungen als vorteilhaft erwiesen, zweierlei besonders zu beachten: einmal die Benutzung besonders geeigneter Fixations- und Färbemethoden und ferner die richtige Auswahl des zu untersuchenden Materiales. In letzterer Hinsicht konnte ich feststellen, daß von Sekundärinfektionen nicht befallene spitze Kondylome, die daher auch eine durchaus intakte Epidermis aufweisen, das zu schildernde cytologische Bild in großer Reinheit zeigen, während macerierte Efflorescenzen zwar auch den typischen Befund enthalten, jedoch wegen der starken Leukocytendurchsetzung und wegen der intensiven Durchflutung mit Lymphe kompliziertere Untersuchungsverhältnisse darbieten. Man wird daher,

nach dem Gesagten, zunächst am besten *paragenital* sitzende spitze Kondylome beim Weibe, und beim Mann *intakte* Efflorescenzen verwenden, wie sich solche beispielsweise am Corpus penis oder auch paragenital in einzelnen Fällen vorfinden. Spitze Kondylome mit dem Sitz im Präputialsack oder in der Vulva sollen erst in zweiter Reihe zur Untersuchung herangezogen werden. Die unten folgende Beschreibung bezieht sich daher auch zunächst auf das Studium *paragenitaler* spitzer Kondylome und anschließend auf die einigermaßen abweichenden Bilder bei genitalen Efflorescenzen.

Was die oben erwähnten technisch-tinktoriellen Methoden betrifft, so konnte ich in sämtlichen Fällen mit Hilfe der verschiedensten Fixations- und Färbeverfahren den zunächst *grundsätzlich* besonders wichtigen cytologischen Befund erheben, daß in der akanthotischen Stachelschicht regelmäßig eine leicht nachzuweisende Differenzierung der Epithelzellen vorhanden ist: zwischen durchaus normal aussehenden Zellen mit hellem bläschenförmigen, ein zartes Chromatingerüst mit Nucleolen aufweisendem Kern sind Epithelzellen zu sehen, die sich durch auffallend intensive Kernfärbung auszeichnen, derart, daß die meisten dieser Zellen irgendwelche weitere Einzelheiten in der Zusammensetzung des Kernes überhaupt nicht mehr wahrnehmen lassen. Der Einfachheit halber sollen diese leicht voneinander zu trennenden Gebilde als „helle" und „dunkle" Zellen oder besser gesagt Zellkerne bezeichnet werden. Um weiteren Aufschluß über die Beschaffenheit bzw. über den Bau der „dunklen" Zellkerne zu erhalten, war es notwendig, in monatelangen Versuchen die optimalen technischen Bedingungen für ihre Darstellung ausfindig zu machen.

Fixation in Alkohol, Formol, Müller, Müller-Formol, in Carnoyscher Flüssigkeit, in Sublimatalkohol nach *Schaudinn* und in Sublimateisessigformol („Suza") nach *Heidenhain* haben sich für den hier verfolgten Zweck als nicht besonders geeignet erwiesen, hingegen habe ich mit *Zenker*scher und *Helly*scher Flüssigkeit noch am ehesten die Darstellung feinerer Einzelheiten des Kernbaues erreicht. In ersterer Flüssigkeit wurde bis zu 24 Stunden, in letzterer 6—12 Stunden fixiert.

Bezüglich der Auswahl der Färbemethoden mußte auf das eigenartige tinktorielle Verhalten der dunklen Zellkerne besonders geachtet und, soweit als möglich, eine färberische Trennung der Kernmembran vom Kerninhalt versucht werden. Aus weiter unten auseinanderzusetzenden Gründen gelingt dies nicht in allen Fällen. Nach den bisherigen Erfahrungen, die in zukünftigen Untersuchungen wenn möglich ausgebaut und erweitert werden sollen, haben sich im allgemeinen folgende in Kürze mitzuteilende Methoden hier bewährt:

1. Fixation in *Zenker*scher Flüssigkeit oder im *Helly*schen Gemisch, kurze Färbung mit *Weigerts* Eisenhämatoxylin und intensive Nachfärbung mit Eosin;

2. eine exakt durchgeführte *Romanowsky-Giemsafärbung* nach *Helly*fixation gibt sehr klare und verhältnismäßig leicht zu deutende cytologische Bilder; dieses Verfahren kann daher, unter Anwendung sämtlicher für das Zustandekommen der *Romanowsky*-Färbung notwendigen Kautelen, besonders empfohlen werden;

3. wertvolle *ergänzende* Aufschlüsse gibt die *Heidenhain*-Färbung, die daher *nach* den anderen Methoden anzuwenden ist;

4. sehr gut hat sich auch folgende Methode bewährt:

a) Fixation, am besten paragenitaler Efflorescenzen in Zenkerformol nach *Helly* 7—12 Stunden, Einbettung in Paraffin;

b) 5 Minuten lange Färbung der aus *destilliertem* Wasser kommenden Schnitte in einem im Laboratorium hergestellten[1]) sauren Hämatoxylin, Abspülen der rötlich gefärbten Schnitte mit dest. Wasser, nachher Einlegen in Leitungswasser;

c) die nun blau erscheinenden Schnitte werden kurz (2—3 Sek.) mit 1 proz. salzsaurem Alkohol differenziert, bis sie einen rötlichen Farbenton zeigen, worauf sie

d) gründlich in Leitungswasser ausgewaschen werden;

e) Nachfärben in Eosin, Behandlung mit Alkohol, Carbolxylol.

Mit Hilfe der geschilderten Arbeitstechnik und durch ein eingehendes Studium zahlreicher verschiedenen Wachstumsstadien angehörender Efflorescenzen genitaler und paragenitaler spitzer Kondylome gelingt es, in den Bau der „dunklen" Zellkerne Einblick zu gewinnen und Aufschlüsse zu erlangen, die sich, wie ich glaube, für die Beurteilung der Ätiologie des spitzen Kondyloms maßgebend erweisen werden.

Die dunkle Färbung der Kerne wird dadurch bedingt, daß an Stelle des zarten, hellgefärbten Chromatingerüstes eine mehr oder weniger intensiv gefärbte homogene Masse den Kernraum nahezu ganz ausfüllt. Unter seltenen, besonders günstigen Beobachtungsbedingungen liegt diese „Masse" allseits frei im Kernraum und wird durch einen sehr schmalen ungefärbten Spalt von der Kernmembran getrennt, so daß Bilder entstehen, die weitgehende Ähnlichkeit mit den von mir bei der Karyooikongruppe (Gruppe der Herpeskrankheiten usw.) beschriebenen charakteristischen Befunden aufweisen.

Meist sind jedoch die mikroskopischen Verhältnisse ungleich komplizierter und erfordern genauestes Mikroskopieren der Zellkerne und eingehendste Berücksichtigung zahlreicher das Kernbild betreffender Einzelheiten.

Versucht man die verschiedensten *Formentypen* der beim spitzen Kondylom sich vorfindenden Kernveränderungen zu verfolgen, so läßt sich im wesentlichen folgendes feststellen:

1. Ein Teil der „dunklen" Zellkerne läßt keinerlei Einzelheiten wahrnehmen, da hier Kernmembran, Kerngerüst und Nucleolen zu einer homogenen, oft eigenartig erstarrten, manchmal ein *glasiges* Aussehen zeigenden Masse verschmolzen sind.

2. Es gelingt öfters, in Giemsapräparaten oder bei Färbung mit saurem Hämatoxylin eine Differenzierung zwischen Kernmembran und „Kerneinschlußmasse" zu erzielen; letztere ist rundlich oder elliptisch

[1]) Die Farblösung kann durch die Firma Siebert & Dümler in Wien bezogen werden.

gestaltet, scharf begrenzt, besitzt eine mehr starre Beschaffenheit und einen dunkelrötlichen bzw. dunkelbläulichroten Farbenton im Gegensatz zur tiefschwarz gefärbten Kernmembran. Letztere kann entweder vollkommen normale Gestaltung zeigen oder mehr oder weniger deformiert sein. Die Ausbildung der verschieden aussehenden Zerknitterungen der Kernmembran erweist sich für die Feststellung und Deutung der „Kerneinschlußmasse" von großer Bedeutung, da es an den zerknitterten, oft buckelförmig vorgetriebenen Anteilen der Kernmembran verhältnismäßig leicht gelingt, die nach außen konvexe Begrenzung des „Kerneinschlusses" nachzuweisen. Dabei kann letzterer im Kernraum auch derart einseitig verlagert sein, daß noch ein kleiner Teil des ungefärbten Kernraumes gesehen wird (Abb. 1 u. Abb. 2a und 2b). Liegt die Kerneinschlußmasse relativ frei im Kernraum, so lassen sich des öfteren zahlreiche radiär verlaufende von der Peripherie des Einschlußgebildes zur Kernmembran ziehende feinste Fädchen verfolgen.

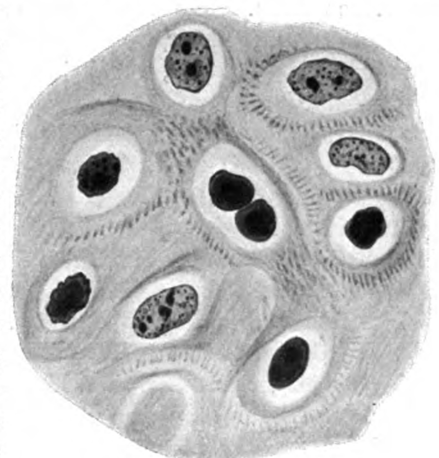


Abb. 1. $^1/_{12}$ hom. Im. Ok. 4.





3. Besonders charakteristischen Veränderungen begegnet man an den Kernen der von mir mit der Bezeichnung „Kondylomzellen" belegten Epithelien der akanthotischen Stachelschicht. Die morphologische Eigenart der Kerne dieser Zellgebilde stellt eine für das histologische Bild des spitzen Kondyloms charakteristische Note dar und rechtfertigt die angeführte Bezeichnung. Ihre Genese verdanken diese Kernveränderungen einer ausgesprochenen, mehr oder weniger regelmäßig ausgebildeten Zerknitterung der Kernmembran, de facto also einer Fältelung der Kernoberfläche, die in dieser Form sich bei keiner anderen der von mir bisher studierten „Einschlußkrankheiten" der Haut vorfindet, obwohl Deformierungen der Kernmembran bei den Krankheiten der Karyooikongruppe gar nicht selten anzutreffen sind. Man schildert am besten diese Kernveränderungen, wenn man dem Beispiele *Keysselitz'*,



Abb. 2. Im. $^1/_{12}$. Ok. 8.

der ähnliche Veränderungen bei der *Karpfenpocke* beschreibt, folgend, sie mit dem Aussehen einer „schwach getrockneten Weinbeere“ vergleicht (Abb. 2c und d). Diese durch starke Fältelung der Oberfläche bedingte Mißgestaltung der Kernmembran dürfte durch stärkere Wasserabgabe des Kernes bedingt sein, wobei sich das normale Gleichgewicht zwischen Außen- und Innendruck im Kernraum zugunsten des ersteren verschiebt. Die „Kondylomzellen“ weisen dabei häufig eine eigenartige homogene Erstarrung des Kernes auf, die mit den bekannten Typen der Zelldegenerationen (hyaline, kolloide, schleimige Degeneration usw.) nichts zu tun hat. Im Gegensatz zur Verminderung des Wassergehaltes des Kernes findet sich zuweilen, wie dies schon aus älteren histologischen Untersuchungen hervorgeht, eine deutlich ausgesprochene perinucleäre Vakuolisierung des Zellprotoplasmas.

Sehr deutlich läßt sich die Bedeutung der „Kondylomzellen“ demonstrieren, wenn man zwei kleine, dicht nebeneinander befindliche genitale spitze Kondylome mitsamt der sie trennenden normalen Gewebsbrücke zur histologischen Untersuchung excidiert. Während der gesunde Gewebsanteil ausschließlich hellgefärbte Epithelien von normalem Aussehen aufweist, enthalten die Kondylome die oben beschriebenen, durch die Art ihrer Kernveränderungen charakterisierten Zelltypen.

Wohlausgebildete „Kondylomzellen“ finden sich fast regelmäßig bei genitalen spitzen Kondylomen vor, während sie in paragenitalen Efflorescenzen meist vermißt werden. Infolge ihrer Lokalisation sind erstere in der Regel an der Oberfläche mehr oder weniger maceriert, und es bestehen in derartigen spitzen Kondylomen natürlich ganz andere Verhältnisse bezüglich der Durchflutung des Gewebes mit Lymphe als etwa in den mit intakter Epidermis versehenen, vollkommen trockenen paragenitalen Efflorescenzen.

4. Hier und da werden mit einschlußführenden Kernen versehene Zellen angetroffen, die um vieles kleiner als die normalen hellen Epithelien der Nachbarschaft sind. Die Kerne machen dabei einen kompakten, massiven Eindruck. Andererseits kann die „Einschlußmasse“ auch zart gewebt sein und ein fast *glasartig* durchsichtiges Aussehen zeigen, *im übrigen aber die ganze Skala bis zum tiefdunkel gefärbten, für Licht kaum noch durchlässigen Körper durchlaufen.*

Im allgemeinen ist der Kerneinschluß der Kernform — wie das Ei der Eischale — eng angepaßt, jedoch behält er seine starre Beschaffenheit bei und folgt daher nicht der manchmal bizarren Deformierung der Kernmembran.

Aus der Schilderung der einzelnen Formentypen der Kernveränderungen, die auch untereinander zahlreiche Übergänge erkennen lassen, geht die Schwierigkeit ihrer einheitlichen Deutung hervor, zu deren

Überwindung eine sehr eingehende cytologische Untersuchung und Berücksichtigung der allerfeinsten Einzelheiten des Kernbaues notwendig sind.

Über den *Sitz* der kerneinschlußführenden Stachelzellen des gewucherten Epithels ist zu den oben gemachten Andeutungen noch folgendes nachzutragen: Mit einer gewissen Regelmäßigkeit sind sie in den zentralen Anteilen der Epithel*zapfen* anzutreffen; hier und da lassen sie sich aber auch weit nach oben, bis fast zum Stratum corneum, andererseits abwärts bis zur Basalzellenschicht verfolgen[1]). Die Basalzellenschicht kann ebenfalls kerneinschlußführende Zellen enthalten, wobei die Einschlüsse tief basophil erscheinen und die Kerne sich häufig als lang ausgezogene Ellipsen mit zur Epithelcoriumgrenze senkrecht stehender Achse repräsentieren. Im Gegensatz dazu nehmen die in den oberflächlichsten Gewebsschichten gelegenen einschlußführenden Kerne den Farbstoff schwieriger an und erscheinen daher heller gefärbt.

Manchmal liegen die einschlußführenden Zellen in Gruppen nebeneinander, wobei die einzelnen Zellen mitunter Größenunterschiede aufweisen. Ähnlich, wie von *Ducrey* erwähnt, fand ich in einem Fall auffallend zahlreiche, längliche, *spindelförmige* Retezellen, offenbar als Ausdruck gesteigerten und raschen Wachstums und gegenseitiger Abplattung der Zellen. Besonders lehrreich sind die Anteile der Gewebsschnitte, in denen neben- und durcheinander gesunde und kranke Zellen angetroffen werden, da hier die Gegensätze bzw. die charakteristischen Veränderungen an den kranken Kernen besonders ins Auge springen.

Bezüglich des Sitzes der kerneinschlußführenden Zellen ergeben sich manchmal auch Unterschiede, je nachdem es sich um trockene paragenitale oder am Genitale sitzende, eine macerierte Oberfläche aufweisende Efflorescenzen handelt. Bei ersteren sind die kranken Kerne ohne Beschränkung auf bestimmte Gewebsabschnitte in mehr diffuser Anordnung und in großer Zahl in der flach gewucherten Stachelschicht anzutreffen.

Schließlich weisen einzelne Epithelzapfen überhaupt keine Einschlußbildung auf und sämtliche Epithelien erscheinen vollkommen normal und daher hell gefärbt.

Somit entspricht die Verteilung der kerneinschlußführenden Zellen nicht genau dem Ausmaß der Akanthose; letztere erfolgt durch Mitose gesunder Kerne und ist die Grundlage des „histologischen Geschehens" (*Unna*). Die einschlußführenden Kerne hingegen sind, da ihr Chro-

[1]) In einem Fall wurden einschlußführende Kerne auch in der parakeratotischen Hornschicht nachgewiesen, ähnlich den Bildern, die ich bei „Warzen" gefunden habe.

matingerüst durch die Einschlußmasse ersetzt ist, der Mitose nicht mehr fähig, wohl aber zeigen sie beschränkte Tendenz zur *Amitose*, wobei Zellen mit 2, 4, 6 und 8 Kernen entstehen, somit Riesenepithelzellen, wie wir solchen auch bei anderen Einschlußkrankheiten (Herpesgruppe u. a.) anzutreffen pflegen. Es erscheint nun naheliegend, anzunehmen, daß von den kerneinschlußführenden Zellen, die nach meinen Vorstellungen den Sitz des spezifischen Virus darstellen, eine Reizfernwirkung auf das benachbarte normale Epithel, offenbar durch Toxinwirkung des Virus, ausgeht, und daß dieser Reiz die Ursache der zahlreichen Mitosen abgibt.

Im Rahmen einer eingehenden Schilderung der beim spitzen Kondylom sich vorfindenden Kernveränderungen darf das Verhalten der *Nucleolen* nicht unbesprochen bleiben. In gut fixierten Präparaten habe ich kein einziges Mal aus dem Kern ausgestoßene Nucleolen angetroffen, und ich muß auf Grund mehrjähriger Untersuchungen über das spitze Kondylom das Verbleiben der Nucleolen im Kern geradezu als Regel aufstellen. Somit finden sich auch beim spitzen Kondylom, was die Nucleolen betrifft, die gleichen Verhältnisse wie bei den Krankheiten der Herpesgruppe (Karyooikongruppe) vor, und *ein genetischer Zusammenhnag zwischen Nucleolen und Kerneinschlußbildung läßt sich auch hier in gar keiner Weise erschließen* — ein Beweis mehr für die Richtigkeit meiner schon in früheren Arbeiten vertretenen Ansicht von der überhaupt ganz nebensächlichen Rolle der Kernkörperchen bei der Entstehung der Einschlußbildung. Veränderungen erleiden die Nucleolen beim spitzen Kondylom nur insofern, als sie hier und da mehr peiipheriewärts im Kern verschoben angetroffen werden und vergrößert sein können. Ist die Kerneinschlußmasse zart ausgebildet und schwach gefärbt, so scheinen die Kernkörperchen durch erstere durch und treten durch ihren dunkleren Farbenton deutlich hervor, während sie von kompakten und stark basophil gefärbten Kerneinschlüssen vollkommen verdeckt werden und daher optisch gar nicht zur Wahrnehmung gelangen.

Daß den hier beschriebenen Kernveränderungen eine Bedeutung für die Ätiologie des spitzen Kondyloms zukommt, dafür sprechen zunächst folgende Momente:

1. die *Konstanz* der Befunde sowie die *enorm große Zahl* der erkrankten Zellkerne;

2. das charakteristische Verhalten der Befunde in *morphologischer* und in *tinktorieller* Hinsicht;

3. die *Topik* der erkrankten Zellkerne, namentlich ihre Beschränkung auf bestimmte Gewebsterritorien der akanthotischen Stachelschicht.

Von besonderer Bedeutung wäre der Nachweis der eigenartigen Kernveränderungen in experimentellen Untersuchungen bei Über-

tragung des Virus auf den Menschen oder auf das Tier, worüber Versuche im Gange sind. Auf Grund der bisherigen Untersuchungen glaube ich es aber schon hier aussprechen zu können, daß, nachdem *die wesentlichsten Veränderungen an den Kernen anzutreffen sind, die Annahme gerechtfertigt sein dürfte, den Angriffspunkt des spezifischen Virus in den Kernen zu vermuten.* Nach meinen Vorstellungen über Chlamydozoen und namentlich über die *Karyooikongruppe löst das in den Kernen lokalisierte Virus Reaktionsprodukte eigener Art von Seite der Kernsubstanzen aus, die das für das spitze Kondylom charakteristische cytologische Bild erzeugen.* Ähnlich wie bei den anderen in die Karyooikongruppe der Chlamydozoen und Strongyloplasmen gehörenden Krankheiten (Herpes zoster, Herpes genitalis, Herpes febrilis usw.) dürfte es sich somit auch beim spitzen Kondylom mit großer Wahrscheinlichkeit um ein *nucleotropes* Virus handeln. —

Die hier mitgeteilten Befunde sind nicht mit den „sauren" Kernen *Unnas* zu verwechseln; beziehen sich doch meine Untersuchungen in erster Linie auf krankhafte kernmorphologische bzw. kernstrukturelle Bilder und erst in zweiter Reihe auf kerntinktorielle Einzelheiten. Eine gute Darstellung der basophilen Kerneinschlüsse gelingt beim spitzen Kondylom gerade nach Fixation in *Zenker*scher Lösung, die nach *Unna* eine mangelhafte oder ausbleibende Färbung der sauren Kerne bedingt. —

Der in vorliegender Mitteilung eingehend geschilderte cytologische Befund beim spitzen Kondylom weist in mancherlei Hinsicht Ähnlichkeiten mit den von *Ducrey* und *Oro* beschriebenen „Psorospermien" auf. Trotz exakter histologischer Untersuchung des Gewebes ist den italienischen Autoren die mühelos nachzuweisende Kernnatur der charakteristischen Zellveränderungen vollkommen entgangen, sie nehmen im Gegenteil an, daß ihre Gebilde mit den Kernen nichts gemeinsam haben, da sie den Kern stets peripherwärts verschoben fanden („Il nucleo è sempre ricacciato verso la periferia"). Die von *Ducrey* und *Oro* mit Vorsicht versuchte Deutung der Kernveränderungen als einzellige, den Coccidien nahestehende tierische Parasiten („Psorospermien") entsprach der Periode ätiologischer Forschung, in der man glaubte, auch für die *Paget*sche und *Darier*sche Krankheit, für das Molluscum contagiosum, ja sogar für das Carcinom und für die Syphilis Protozoen als Erreger ansprechen zu müssen.

Es entstand so die große Literatur der „Pseudoprotozoen", die heute wohl nur mehr historisches Interesse beanspruchen darf. *Schaudinn* hat sie treffend als die vergebliche „Coccidienjagd" gekennzeichnet.

Lassen sich zwischen meinen Befunden und den von *Ducrey* und *Oro* erhobenen immerhin gewisse gemeinsame Momente annehmen, so

muß ich eine strenge Trennung der von *Fiori* beschriebenen Zelleinschlüsse des spitzen Kondyloms von meinen Befunden durchführen. Denn während *Fiori acidophile Protoplasmaeinschlüsse* schildert, die er allerdings durch Austreten derselben aus dem vergrößerten Kern ableitet, handelt es sich bei den von mir entdeckten und als charakteristisch für das spitze Kondylom hingestellten Befunden um *basophile Kerneinschlüsse*. Einer Einschlußbildung im Protoplasma bin ich nie begegnet, desgleichen in keinem meiner Präparate Bildern, aus denen man auf ein Austreten von „Einschlüssen" aus dem Kern ins Protoplasma hätten schließen können. Meine systematischen, auf 15 Jahre sich erstreckenden Untersuchungen über „Einschlußkrankheiten" der Haut haben mich vielmehr von der *Gesetzmäßigkeit* der Ausbildung der „Zelleinschlüsse" in *bestimmten* Zellanteilen überzeugt und mich hierdurch auch zur Aufstellung *dreier* Klassen von durch „Zelleinschlüsse" ausgezeichneten Infektionskrankheiten der Haut geführt: 1. Cytooikon-, 2. Karyooikon- und 3. Cytokaryooikongruppe (s. auch die früheren Mitteilungen, namentlich die zweite Mitteilung in der Wien. klin. Wochenschr. 1919, Nr. 47). Das spitze Kondylom ist nach meinen Untersuchungen in die *zweite* Gruppe einzureihen. —

Ich habe schon früher auf die beim cytologischen Studium des spitzen Kondyloms bestehenden tinktoriellen Schwierigkeiten hingewiesen, die eine deutliche Differenzierung der Kerneinschlußmasse von der Kernmembran erschweren. In früheren Arbeiten, namentlich in der VIII. Mitteilung über Chlamydozoa-Strongyloplasmen (Zentralbl. f. Bakteriol., Parasitenk. u. Infektionskrankh., Abt. I, Orig.-Bd. 87) hatte ich bei vergleichender Schilderung des färberischen Verhaltens der Zelleinschlüsse auf ihren *amphophilen* Charakter aufmerksam gemacht: behandelt man das Gewebe mit einem sauren und einem basischen Farbstoff, so zeigen die Einschlüsse spezifische Affinitiät zu ersterem, hingegen nehmen sie bei Behandlung mit einem Gemisch zweier basischer Farbstoffe, z. B. bei der Methylgrün-Pyroninfärbung nach *Pappenheim*, einen ausgesprochen bläulichgrünen Farbenton an (Methylgrünfärbung). Ein von dem hier geschilderten, nach meinen bisherigen Erfahrungen allgemeine Gültigkeit besitzenden färberischen Verhalten der Zelleinschlüsse einigermaßen verschiedenes Bild zeigte aber das spitze Kondylom, da hier sich entweder (bei Einwirkung eines sauren und eines basischen Farbstoffes) in der Regel eine ausgesprochene Basophilie der Kerneinschlußmasse geltend machte oder ein Farbenton vorherrschte — dunkelbraunrot, schwarzrot bis schmutzigviolett —, bei dem die basophile Komponente zweifellos über die oxyphile überwog und sie daher auch mehr oder weniger deckte. Im ersteren Fall war eine deutliche Trennung der intensiv basophil gefärbten „Kerneinschlußmasse" von der hyperchromatischen, die gleichen tinktoriellen

Aviditäten besitzenden Kernmembran natürlich nicht zu erreichen. Im zweiten Fall war die homogene zarte „Kerneinschlußmasse" zwar leichter zu unterscheiden; sie zeigte jedoch *nie* den ausgesprochen roten Eosinfarbenton etwa der von mir beschriebenen „Zoster-" und „Herpeskörperchen" oder der *Guarnieri*schen Körper usw.

Es war mir somit beim systematischen Studium der Einschlußkrankheiten der Haut zum erstenmal ein von dem mir aus früheren Untersuchungen bekanntgewesenem tinktoriellen Verhalten der Zelleinschlüsse abweichender Typus begegnet, da die Kernveränderungen zwar auch hier amphophil, jedoch durch besondere Bevorzugung basischer Farbstoffe gekennzeichnet sind. Ich glaube nun im Sinne der von mir vertretenen Chlamydozoenlehre in der Annahme nicht fehlzugehen, die ausschließliche oder vorwiegende Beteiligung *basophiler* Kernsubstanzen für die Ausbildung der „Kerneinschlußmasse" des spitzen Kondyloms verantwortlich zu machen, während bei anderen Einschlußkrankheiten (z. B. Herpes zoster usw.) ausschließlich oder überwiegend *oxyphile* Kernsubstanzen am Aufbau der Kerneinschlüsse eine Rolle spielen.

Von biologischen Gesichtspunkten betrachtet, gewinnt das geschilderte färberische Verhalten besonderes Interesse, weil es zeigt, wie (letzten Endes) zellchemisch ungemein differenziert die Abwehrreaktionen der erkrankten Zellen oder der Zellbestandteile (Kerne) des Epithels auf die Invasion der verschiedenartigen Krankheitserreger (Virus des Herpes, des spitzen Kondyloms usw.) sich verhalten.

Die hier geschilderten tinktoriellen Verhältnisse beanspruchen aber auch nach einer anderen Richtung hin Beachtung; sie sprechen nämlich auf Grund meiner bisherigen, diesbezüglich allerdings noch spärlichen Erfahrungen dafür, daß es sich bei ihnen nicht allein um ein charakteristisches Merkmal des spitzen Kondyloms handelt, vielmehr um ein *Gruppenmerkmal* einer ganzen Reihe von Einschlußkrankheiten, die hauptsächlich dadurch gekennzeichnet sind, daß *sie histologisch als gutartige Akanthome aufzufassen sind. Die cytologischen Befunde beim spitzen Kondylom stellen somit Glieder einer Kette dar, der wir beim ätiologischen Studium einer größeren Reihe von Infektionskrankheiten des Menschen und der Tiere begegnen.* Denn auf die besondere Bedeutung des von mir in den Arbeiten der letzten Jahre immer wieder betonten *Zellkernparasitismus* weisen nicht nur die *Kerneinschlußbefunde* bei Paravaccine (*Lipschütz*), bei Variola (*Councilman* und Mitarbeiter), bei den Krankheiten der Herpesgruppe (*Lipschütz*) usw. hin, sondern auch einige von früher her bekannte Befunde bei tierischen Krankheiten, von denen namentlich hier die von *Keysselitz* studierten Befunde bei der *Karpfenpocke* in erster Reihe anzuführen wären. Ausgehend von meinen Untersuchungsergebnissen über das

spitze Kondylom ergibt sich nunmehr auch die Möglichkeit der Erforschung einer Reihe von Affektionen, die zu dem hier erörterten Arbeitsgebiet Beziehungen aufzuweisen scheinen, wobei sich auch eine schärfere Gruppierung der Krankheiten der Karyooikongruppe erzielen läßt. So wären hier zunächst die klinisch sicheren Fälle von spitzen Kondylomen der Schleimhaut der Mundhöhle (*Papillomatosis mucosae oris*) und die seltenen und fraglichen Fälle von *Papillomatosis cutis* anzuführen (wie solche derzeit noch ungeklärte ätiologische Beobachtungen z. B. von *Fantl* aus der Prager Klinik vorliegen). Sichere biologische Beziehungen zum spitzen Kondylom besitzt ferner das *Larynxpapillom* — ein gutartiges Akanthom der Schleimhaut, über dessen Ätiologie *Ullmann jr.* in der letzten Zeit bemerkenswerte experimentelle Untersuchungen ausgeführt hat. Wie ich mich zu überzeugen Gelegenheit hatte, weisen die mir von *Ullmann* gezeigten Präparate *basophile Kerneinschlüsse* auf.

Die Untersuchungsergebnisse über das spitze Kondylom einerseits und andererseits über das Larynxpapillom lassen aber die Vermutung aussprechen, daß auch ein weiteres Schleimhautakanthom, das *Papilloma vesicae urinariae* möglicherweise in die Gruppe der hier besprochenen Affektionen einzureihen wäre. Spärliche mikroskopische Untersuchungen, die ich bei einem Fall von Blasenpapillom vorgenommen habe, bestärken mich in der hier hypothetisch geäußerten Ansicht.

Den hier erwähnten *menschlichen* Affektionen wäre dann eine Reihe *tierischer* infektiöser Hautveränderungen zuzurechnen, die mit ersteren histologisch große Ähnlichkeit aufweisen und möglicherweise ebenfalls durch *Zellkernparasiten* bedingt sind. Außer der bereits erwähnten *Karpfenpocke* ist hier die leicht übertragbare *Papillomatose der Pferde*, das *venerische Papillom der Hunde* und eine Hauterkrankung bei dem Amphibium *Discoglossus pictus* anzuführen, bei dem *Mingazzini* und *Sanfelice* Einschlüsse in den Kernen beschrieben haben. Somit deckt diese kurze Auseinandersetzung Beziehungen zwischen dem spitzen Kondylom und einer großen Reihe ätiologisch bisher stark vernachlässigter infektiöser Haut- und Schleimhauterkrankungen des Menschen und der Tiere auf, die alle, von *biologischen* Gesichtspunkten betrachtet, eine *gemeinsame* Gruppe bilden dürften.

In Erweiterung des *Auspitz*schen Begriffes „Akanthom" und vom Bestreben geleitet, eine scharfe Abgrenzung der hier erwähnten Affektionen von gewissen Akanthomen unklarer Ätiologie (wie z. B. von der Acanthosis nigricans u. a.) zu erzielen, stelle ich hier die Gruppe der „infektiösen Akanthome" auf, bei der das „histologische Geschehen" (*Unna*) und die ätiologische Natur der Gewebswucherungen schon in der gewählten Bezeichnung klar zum Ausdruck kommen sollen.

In teilweiser Wiederholung einiger meiner früheren Ausführungen möchte ich hier der besseren Übersicht halber folgende Gruppierungen der Krankheiten der Karyooikongruppe, je nach dem Verhalten der Einschlüsse und je nach der befallenen Tierart, geben und anschließend die Tabelle der „infektiösen Akanthome“ anführen:

A. Karyooikongruppe	A. Acidophile Kerneinschlüsse	1. Herpes zoster
		2. Herpes genitalis
		3. Herpes febrilis
		4. Bornasche Krankheit
	B. Basophile Kerneinschlüsse	1. Condyloma acuminatum
		2. Warzen[1])
B. Karyooikongruppe	A. Menschliche Affektionen	1. Herpes zoster
		2. Herpes genitalis
		3. Herpes febrilis
		4. Condyloma acuminatum
		5. Warzen
	B. Tierische Affektionen	1. Karpfenpocke
		2. Bornasche Krankheit
		3. Virus myxomatosum
		4. Polyederkrankheit der Raupen
		5. Hauterkrankung bei Discoglossus pictus
C. Gruppe der „infektiösen Akanthome“	1. Menschliche Akanthome	1. Molluscum contagiosum
		2. Verruca vulgaris
		3. Condyloma acuminatum
		4. Papillomata mucosae oris
		5. Papillomatosis cutis (?)
		6. Papilloma laryngis
		7. Papilloma vesicae urinariae (?)
	2. Tierische Akanthome	1. Karpfenpocke
		2. Papillomatose der Pferde (Hautdecke)
		3. Condylomata acuminata am Genitale von Hunden, Pferden und Rindern

Es ist klar, daß, wenn in vorstehender Tabelle die Bezeichnungen „Papillom“ oder „Papillomatose“ gebraucht werden, dies bloß der derzeit noch üblichen Nomenklatur folgend, und nicht etwa in Sanktionierung des längst abgetanen Papillombegriffes geschieht. In exakter Würdigung der *Auspitz*schen Lehre würde ich daher für das ätiologisch geklärte Larynxpapillom die Bezeichnung „Acanthoma infectiosum laryngis“ vorschlagen, desgleichen müßte für die Papillomatosis cutis, ihre parasitäre Natur vorausgesetzt, die Bezeichnung „Acanthosis cutis

[1]) Noch nicht veröffentlichte Befunde.

infectiosa" gewählt werden usw. Schließlich muß ich nochmals anführen, daß die hier gemachten Erörterungen sich zum Teil auf exakt nachweisbare wissenschaftliche Tatsachen stützen, zum Teil jedoch bloß heuristischen Wert besitzen und zu weiteren Untersuchungen anregen sollen. In den in vorliegender Arbeit gemachten Mitteilungen über das spitze Kondylom erscheint mir daher nicht nur der cytologische Befund von Interesse, sondern vielleicht noch mehr die dabei gewonnene Auffassung von der *biologischen Zusammengehörigkeit* einer großen Reihe von „infektiösen Akanthomen" des Menschen und der Tiere, wodurch eine ätiologische Beurteilung scheinbar durchaus verschiedenartiger Krankheitsbilder unter *einheitlichen* Gesichtspunkten ermöglicht wird und neue Wege und Ausblicke für das Studium dieser Krankheiten gewonnen werden können. Somit dürften meine Untersuchungen über das spitze Kondylom Anregung zur Ausführung weiterer cytologischer und experimenteller Arbeiten bieten.

Literatur.

Auspitz, Über das Verhältnis der Oberhaut zur Papillarschicht, insbesondere bei patholog. Zuständen der Haut. Arch. f. Dermatol. u. Syphilis 1870, S. 24. — *Ducrey* und *Oro*, Contribuzione alla istologia pathologica, etiologia e patogenesi del condiloma acuminat. Napoli 1893. — *Fiori, P.*, 1. Pathologica 1914, Nr. 125. 2. Zentralbl. f. Bakteriol., Parasitenk. u. Infektionskrankh., Abt. I, Orig., **74**. 1914. 3. Pathologica 1916, Nr. 175. — *Keysselitz*, Über ein Epitheliom der Barben. Arch. f. Protistenkunde **11**. 1908. — *Lipschütz, B.*, I. Über Chlamydozoa-Strongyloplasmen. 1. Die Rolle der Strongyloplasmen als Erreger von Infektionskrankheiten. Wien. klin. Wochenschrift 1919, Nr. 2. Über den Bau und die Entstehung der Zelleinschlüsse. Wien. klin. Wochenschr. 1919, Nr. 47. 3. Über die Herkunft der Guarnierischen Körper. Wien. med. Wochenschr. 1920, Nr. 32. Über das Vorkommen von Zelleinschlüssen beim idiopath. Herpes zoster. Wien. klin. Wochenschr. 1920, Nr. 38. 5. Zur Kenntnis der Ätiologie des Herpes febrilis. Wien. med. Wochenschr. 1921. 6. Über die Ätiologie des Herpes genitalis. Dermatol. Wochenschr. 1921. 7. *Unnas* „ballonierende Degeneration" der Stachelzellen im Lichte neuerer Forschungen. Dermatol. Wochenschr. 1921, Nr. 17. 8. Über Geflügelpocke. Zentralbl. f. Bakteriol., Parasitenk. u. Infektionskrankh., Abt. I, Orig., **87**, 1922. II. Der Zellkern als Virusträger (Die Karyooikongruppe der Chlamydozoa-Strongyloplasmen). Zentralbl. f. Bakteriol., Parasitenk. u. Infektionskrankh., Abt. I, Orig., **87**, 1922. — *Sanfelice*, Über einige nach der *Mann*schen Methode färbbare und Parasiten vortäuschende Gebilde kernigen Ursprungs bei einer Hauterkrankung des Discoglossus pictus. Zentralbl. f. Bakteriol., Parasitenk. u. Infektionskrankh., Orig., Abt. I, **70**. 1913. — *Ullmann jun.*, Wien. klin. Wochenschr. 1922. — *Unna, P. G.*, Histopathologie der Hautkrankheiten. 1894. — *Waelsch, L.*, Übertragungsversuche mit spitzem Kondylom. Arch. f. Dermatol. u. Syphilis **124**. 1917. — *Ziegler*, Übertragungsversuche mit spitzen Kondylomen. Schles. derm. Ges. Breslau, 29. VI. 1921.

(Mitteilung aus Statens Seruminstitut zu Kopenhagen
[Direktor: Dr. med. *Thorvald Madsen*].)

Vergleichende Untersuchungen über die Wassermannsche, die Meinickesche, die Sachs-Georgische Reaktion und die Σ-Reaktion.

Von

Harald Boas, J. R. Mörch und Börge Pontoppidan.

(*Eingegangen am 24. Oktober 1923.*)

Es wäre gewiß verlockend, die Methoden, welche seit der Entdeckung der Seroreaktion bei Syphilis durch *Wassermann*, *Neisser* und *Bruck* zum Ersatz der Originalmethode angegeben worden sind, einer historisch-kritischen Betrachtung zu unterziehen. Aus Raummangel verzichten wir darauf und wenden uns sofort neueren Untersuchungen über die erst vor kurzem angegebene Σ-Reaktion zu, welche von *Dreyer* und *Ward* in Oxford ausgearbeitet wurde. Diese Reaktion beruht auf denselben Prinzipien, welche den Flockungsreaktionen zugrunde liegen, ist aber derart eingestellt, daß sie quantitativ ausgeführt werden kann.

Die Technik, welche auch in den geringsten Einzelheiten von *Dreyer* und *Ward* (Lancet 1921, S. 1) geschildert wurde, ist in aller Kürze folgende: Als Antigen wird ein alkoholischer Extrakt von Kalbsherzen, der mit Aceton extrahiert wurde, verwendet. Der Extrakt wird nach einer Methode hergestellt, welche von *Bordet* und *Ruelens* (Cpt. rend. des séances de la soc. de biol. 1919, S. 82) angegeben wurde. Der Extrakt wird unmittelbar vor dem Gebrauch mit $^1/_2$ promill. Cholesterin versetzt und wird in einer besonderen Weise verdünnt, so daß die Suspension stets eine gleichartige Dichte bekommt. Das Serum wird $1^1/_2$ Stunden inaktiviert, und zu fallenden Serumdosen wird eine bestimmte Menge von Antigen und phys. NaCl zugesetzt, so daß das Volumen immer dasselbe bleibt. Die Reaktion wird in besonderen Röhrchen ausgeführt (Spitzgläser, innere Lichte 5 mm), die in ein Wasserbad versenkt werden (37°), so daß die Hälfte oder höchstens zwei Drittel der Flüssigkeitssäule in den Röhrchen unter dem Wasserspiegel liegt. Nach der von *Dreyer* und *Ward* ursprünglich angegebenen Technik wurde die Ablesung nach 7 Stunden im Wasserbad vorgenommen; die positiven Reaktionen zeigten dann eine Ausflockung, welche mit der Lupe in einem besonders dazu konstruierten Beleuchtungsapparate abgelesen wurde. Die Ausflockung variiert von sehr großen Körnern in einer sonst klaren Flüssigkeit bis zu ganz feinen Flocken, die nur mit der Lupe sichtbar sind. Aus der Größe der ausgeflockten Partikel und der Verdünnung des Serums in den resp. Röhrchen wird dann die reagierende Fähigkeit des Serums als die Anzahl von Σ-Einheiten pro Kubikzentimeter berechnet.

Die Ablesung war nach 7 Stunden sehr beschwerlich und aus verschiedenen Gründen nicht absolut sicher. Die Technik wurde daher von *Dreyer* und *Ward* bald geändert, indem die Reaktionszeit auf 20—22 Stunden verlängert wurde. Durch Einführung eines „time factor" werden die bei Ablesung nach 20—22 Stunden gefundenen Werte korrigiert, so daß sie mit den bei Ablesung nach 7 Stunden gefundenen identisch sind.

Untersuchungen über die Σ-Reaktion liegen bis jetzt nur in geringer Anzahl und nur über ein recht kleines Material vor. *Dreyer* und *Ward* berichten in ihrer Arbeit über Untersuchungen von ca. 1000 Sera und Spinalflüssigkeiten, teils von sicheren Syphilitikern, teils von Patienten mit anderen Krankheiten; *Dreyer* und *Ward* finden die Reaktion spezifisch und empfindlicher als die *Wassermann*sche Reaktion; zu demselben Resultate kommt *A. F. Rook* (Lancet 1922) durch Untersuchung von 927 Sera, und endlich hat *W. T. Collier* (Lancet 1922) 956 Sera und Spinalflüssigkeiten untersucht und findet ebenfalls, daß die Σ-Reaktion der WaR. überlegen ist.

Am 7. November 1921 wurde auf einem in London unter den Auspizien des Völkerbundes abgehaltenen Kongreß beschlossen, eine Reihe von vergleichenden Untersuchungen über die Syphilisdiagnose anzustellen. Die Untersuchungen wurden gleichzeitig im englischen Regierungslaboratorium in London und in den Instituten von *Bordet* in Brüssel, von *Sachs* in Heidelberg, *Müller* in Wien und *Hirzfeld* in Warschau in Angriff genommen. Jedes Laboratorium sollte selbständig ca. 2000 Sera untersuchen und das Resultat sollte später gemeinsam verarbeitet werden. Unter anderem sollte auf die Untersuchung verschiedener Formen von Nervensyphilis, von Syphilis im Latenzstadium und während der Behandlung besonderer Wert gelegt werden.

Hier im Institut fingen die Untersuchungen Ende April an. Das Material stammt zum Teil vom Rudolph Berghs Hospital, von der 6. Abteilung des Kommunehospitals, vom Sct.-Hans-Hospital, von der Tuberkuloseabteilung des Öresundhospitals, von der Hautabteilung der Poliklinik, von der kommunalen, neurologischen Klinik auf Østerbro und aus Dr. *Boas'* Privatpraxis. Wir sagen hiermit den Herren Oberärzten *Jersild, Wimmer, Bisgaard* und *Würtzen* unseren besten Dank für das Entgegenkommen, womit sie das Material ihrer resp. Abteilungen zu unserer Disposition gestellt haben. Was die Verteilung der Arbeit anbetrifft, so hat *Boas* die Wassermann-, Meinicke- und Sachs-Georgi-Reaktionen, *Mörch* die Σ-Reaktionen angestellt, während *Pontoppidan* mit *Boas* jene Fälle untersucht haben, bei denen die serologischen Resultate von dem klinischen Befund abwichen. Eine ungemein gute Unterstützung bei unseren Untersuchungen fanden wir in der langjährigen Assistentin des Instituts, Frl. *Öigaard*.

Das Resultat unserer Untersuchungen geht aus Tabelle I und II hervor:

Die Wassermannsche Reaktion.

Wir wollen uns bezüglich der Resultate der Wassermann-Reaktion kurz fassen. Unsere Technik wurde bereits früher von *Thomsen*[1]) und *Boas*[2]) ausführlich geschildert und soll hier nicht näher entwickelt

[1]) Zeitschr. f. Immunitätsforsch. u. exp. Therapie 7.

[2]) Die *Wassermann*-Reaktion. S. Kargers Verlag, Berlin 1922. 3. Aufl.

Tabelle I.

	Anzahl der Fälle	W.	M.	S.-G.	Σ
Syphilis I	20	15	10	12	14
Syphilis II (unbehandelt)	59	58	51	49	58
Syphilis II (Rezidiv)	7	6	6	7	7
Syphilis III	36	36	26	26	35
Tabes	8	8	7	7	7
Dem. par.	95	95	49	58	95
Lat. Syph.	554	203	135	189	329
Syphilis in Behandlung	179	114	86	99	150
Syphilis im ganzen	958	535	370	447	695
Kontrollfälle	1277	3	5	11	9
Im ganzen	2235				

Tabelle II. Spinalflüssigkeit.

	Anzahl der Fälle	W.	M.	S.-G.	Σ
Syphilis II	2	0	0	0	1
Syphilis III	1	1	0	0	1
Tabes	1	0	0	0	1
Dem. par.	7	7	4	5	7
Lat. Syph.	8	0	0	0	0
Syphilis in Behandlung	7	0	0	0	1
Syphilis im ganzen	26	8	4	5	11
Kontrollfälle	2	0	0	0	0
Im ganzen	28				

werden. Die klinischen Resultate entsprechen genau den früher von *Boas* gefundenen. Bei unbehandelter sekundärer Syphilis war bei einem von 59 Patienten die Reaktion negativ[1]). Dieser in serologischer Beziehung sehr interessante Fall wird bei der Σ-Reaktion näher geschildert werden. Bei unbehandelter Syphilis III, Tabes und Dementia paralytica ist die Reaktion in 100% positiv. In 1277 untersuchten Kontrollfällen wurde die WaR. nur 3 mal = 0,23% positiv gefunden bei Patienten, welche weder klinisch noch anamnestisch Zeichen von Syphilis darboten; *bei allen diesen 3 Patienten waren aber auch die anderen 3 Reaktionen positiv*, so daß man bestimmt, ohne die Tatsachen zu vergewaltigen, diese 3 Fälle als latente Syphilis auffassen darf:

1. ♀ C. 42 Jahre alt, bietet kein objektives oder anamnestisches Zeichen von Syphilis dar. Der einzige Anhaltspunkt wäre evtl., daß Patientin von ihrem Gatten getrennt lebt, weil dieser zu anderen Weibern Beziehungen hatte. Die Diagnose der Abteilung ist Neurasthenie und Adiposalgie. Die verschiedenen Reaktionen gaben folgende Resultate:

[1]) S. auch *Boas*, l. c. S. 99 Anm. 1.

9. I. 1923. W. 0,20, 100 M. + S.-G. + Σ 7,2.
19. I. 1923. W. 0,20, 100 M. + S.-G. + Σ 8.

Die Patientin wurde wegen des serologischen Befundes als latente Syphilitikerin aufgefaßt und behandelt.

2. ♀ C. 27 Jahre alt. Keine objektiven Symptome von Syphilis, außer einer leichten universellen Adenitis. Patientin weiß nichts über Krankheiten bei ihren Eltern; sie hatte 15 Geschwister, wovon 5 als kleine Kinder gestorben sind. Sie ist selbst immer gesund gewesen. Während eines Aufenthaltes in Amerika vor einigen Monaten war die WaR. 18 mal negativ. Patientin arbeitete dort in einer Schokoladenfabrik, in welcher die *Wassermann*sche Reaktion obligatorisch mit kurzen Zwischenräumen bei allen Arbeitern vorgenommen wurde. Klinische Diagnose: Gon. Die Reaktionen hatten folgendes Resultat:

		M.	S.-G.	Σ
9. I.	40,100	+	+	8,8
13. I.	60,100	+	+	7,2
20. II.	60,100	—	+	

Eine angeborene Syphilis scheint hier wahrscheinlich zu sein, und Patientin auf der Abteilung als latente Erbsyphilis aufgefaßt und behandelt.

3. ♀ R. 21 Jahre alt. Keine objektiven oder anamnestischen Symptome von Syphilis, auch nicht von Syphilis cong. Klinische Diagnose: Gon. Die Reaktionen hatten folgendes Resultat:

		M.	S.-G.	Σ
12. I.	0,60,100	+	—	7,2
23. I.	40,100	+	+	4
1. II.	0,60,100	+	+	4,4
13. II.	40,100	+	+	4,0

Die Patientin wurde als latente Syphilitikerin aufgefaßt und behandelt.

Von den untersuchten Kontrollpatienten waren 555 Phthisiker, 386 Patienten mit Nervenkrankheiten und 336 Patienten mit Hautkrankheit, Ulcus venereum oder Gonorrhöe. In 20 Fällen wurde die *Wassermann*sche Reaktion eigenhemmend gefunden. Es zeigte sich, daß 18 von diesen 20 Fällen Syphilitiker waren, die 2 anderen hatten Ulcera venerea. bzw. Gon. Dies bestätigt, was namentlich deutsche Forscher gefunden haben, daß die Eigenhemmung besonders häufig bei Patienten mit Syphilis vorkommt, ohne daß man jedoch aus ihr bestimmt auf Syphilis schließen durfte.

*Die Meinicke*sche *Reaktion.*

Zunächst seien einige Worte über die Technik gestattet. Die Reaktion selbst ist ja sehr einfach, der verwendete Extrakt in der Adler-Apotheke in Hagen in Westfalen käuflich. Dagegen ist die Ablesung der Reaktion keinenfalls einfach, sie ist im Gegenteil viel schwerer als die Ablesung der *Wassermann*schen Reaktion. Während jeder Mensch, der überhaupt rote Farben beurteilen kann, mit Hilfe einer Farbenskala augenblicklich die Differenz zwischen einer positiven und einer negativen Wassermann-Reaktion sehen kann, ist das Verhältnis un-

bedingt nicht dasselbe bei der Ablesung der *Meinicke*schen Reaktion. Die negativen Sera sind milchfarbig, unklar; die stark positiven sind ganz klar mit einem deutlichen Bodensatz in der Spitze des Glases. Hier zwischen gibt's aber alle möglichen Übergänge. Es gibt Fälle, wo die Ausflockung so fein ist, daß man sie eben noch mit der Lupe sehen kann. Es ist mehrmals geschehen, daß die sehr geübten Untersucher des Seruminstituts uneinig gewesen sind, ob eine Reaktion als positiv oder negativ bezeichnet werden sollte; mit anderen Worten, der rein subjektiven Beurteilung ist ein viel zu großer Spielraum belassen. Nicht sehr selten sieht man in einer im Ganzen getrübten Flüssigkeit einige große Flocken auf dem Boden des Reagensglases. Man muß sich darüber klar sein, daß solche vereinzelte Flocken gar nichts bedeuten, sonst erhält man positive Reaktionen bei unzweifelhaft sicheren Nichtsyphilitikern. Die Reaktion darf auch nur mit bloßem Auge oder mit der Lupe abgelesen werden, nicht mit einem Agglutinoskop; in letzterem Falle bekommt man nämlich positive Reaktion bei vielen Kontrollseris, da mit dem Agglutinoskop häufig auch bei sicher fehlender Lues eine feine Ausflockung von solcher Stärke zu sehen ist, wie man sie bei der *Sachs-Georgi*schen Reaktion als positiv ansieht. Alles dies zeigt, daß das Resultat der *Meinicke*-Reaktion absolut nicht von einem nicht serologisch geschulten Arzte abgelesen werden kann, dazu ist die Beurteilung viel zu schwierig. Unsere Resultate gehen aus folgender Tabelle hervor:

Tabelle III. Meinickes Reaktion.

	Anzahl der Fälle	+W. +M.	+W. ÷M.	÷W. +M.	÷W. ÷M.
Syphilis I	20	10	5	0	5
Syphilis II (unbehandelt) .	59	51	7	0	1
Syphilis II (Rezidiv) . . .	7	5	1	1	0
Syphilis III	36	26	10	0	0
Tabes	8	7	1	0	0
Dem. par.	95	49	46	0	0
Lat. Syph.	554	128	75	7	344
Syphilis in Behandlung .	179	85	29	1	54
Syphilis im ganzen . . .	958	361	174	9	404
Kontrollfälle	1277	3	0	2	1272
Im ganzen	2235				

Wie man sieht, ist die *Meinicke*sche Reaktion bei weitem nicht so empfindlich wie die *Wassermann*sche Reaktion. Bei S. I fehlt sie 5 mal (von 15 Fällen), wo die Wassermann-Reaktion positiv ist, und wird nirgends positiv gefunden, wo die Wassermann-Reaktion negativ ist. Bei unbehandelter S. II fehlt die *Meinicke*sche Reaktion 7 mal (von 58), bei Rezidiven von Syphilis ist die *Meinicke*sche Reaktion 1 mal positiv, wo die Wassermann-Reaktion fehlt, dagegen

ist diese 1 mal positiv, wo die *Meinicke*sche Reaktion fehlt. Bei S. III fehlt die *Meinicke*sche Reaktion 10 mal (von 36) und bei Tabes 1 mal (von 7), wo die Wassermann-Reaktion positiv ist. Auffallend schlecht reagiert die *Meinicke*sche Reaktion bei Dementia paralytica, wo sie in nicht weniger als 46 Fällen fehlt, also ungefähr in der Hälfte der untersuchten Fälle. In keinem von diesen Fällen war die *Meinicke*sche Reaktion positiv, wo die Wassermann-Reaktion negativ war. Auch bei latenter Syphilis steht die *Meinicke*sche Reaktion weit hinter der *Wassermann*schen Reaktion, indem sie in 75 Fällen fehlt, wo die Wassermann-Reaktion positiv ist, dagegen ist sie nur positiv in 7 Fällen, wo die Wassermann-Reaktion negativ ist. Bei Syphilis in Behandlung ist das Resultat dasselbe; die *Meinicke*sche Reaktion fehlt 29 mal (von 114), wo die Wassermann-Reaktion positiv ist, und ist dagegen nur 1 mal positiv, wo die Wassermann-Reaktion fehlt. Im ganzen kommt die *Meinicke*sche Reaktion bei 958 Syphilitikern 370 mal vor = 39%, während die Wassermann-Reaktion bei 535 positiv war = 56%.

Wenn *Meinickes* Reaktion positiv war, haben wir mehrmals die Stärke austitriert. Es zeigte sich dann, daß die Reaktion in den von uns untersuchten Fällen in der Regel noch mit 0,1 ccm Serum nachgewiesen werden konnte, in einem einzelnen Falle auch noch mit 0,05 ccm. Die verschiedenen Reaktionsgrade waren in diesem Falle ungemein schön zu beobachten; mit 0,2 wurden große Flocken gesehen, mit 0,1 bedeutend kleinere und mit 0,05 eine ganz feinkörnige Ausflockung, eben an der Grenze der Sichtbarkeit.

Was die untersuchten 1277 Kontrollsera anbelangt, *so reagierten 5 positiv mit Meinickes Reaktion.* 3 sind schon erwähnt; sie gaben auch positive Wassermann-Reaktion, Sachs-Georgi- und Σ-Reaktion. 1 gab positive Meinicke- und positive Σ-Reaktion, aber negative Wassermann- und Sachs-Georgi-Reaktion. Dieser Fall wird später genauer besprochen. Endlich gab 1 Patient nur positive Meinicke-Reaktion, während alle anderen Reaktionen negativ waren. Es handelte sich um ein 30 jähriges Weib mit einer tuberkulösen Meningitis, bei dem weder klinisch und anamnestisch noch bei der Autopsie Symptome von Syphilis nachgewiesen werden konnten. Als die Patientin starb, konnte die Reaktion nicht wiederholt werden. Selbstverständlich kann eine latente Syphilis schwer ausgeschlossen werden, es ist aber immerhin bemerkenswert, daß die 3 anderen empfindlicheren Reaktionen ein negatives Resultat gaben, und da wir bei sicherer Syphilis überhaupt niemals die *Meinicke*sche Reaktion allein positiv sahen, so liegt nach unserer Meinung in diesem Falle wahrscheinlich eine unspezifische Reaktion vor.

Im ganzen reagierten *Meinickes* und *Wassermanns* Reaktionen übereinstimmend positiv in 364 Fällen, übereinstimmend negativ in 1676

Tabelle IV. Meinickes Reaktion in der Spinalflüssigkeit.

	Anzahl der Fälle	+W. +M.	+W. ÷M.	÷W. +M.	÷W. ÷M.
Syphilis II	2	0	0	0	0
Syphilis III	1	0	1	0	0
Tabes	1	0	0	0	0
Dem. par.	7	4	3	0	0
Lat. Syph.	8	0	0	0	0
Syphilis in Behandlung .	7	0	0	0	0
Syphilis im ganzen . . .	26	4	4	0	0
Kontrollfälle	2	0	0	0	0
Im ganzen	28				

Fällen, zusammen also in 2040 von 2235 untersuchten Fällen, was einer Prozentzahl von 91 entspricht, welche Zahl nur unbedeutend niedriger ist als die, welche die Mehrzahl der deutschen Forscher gefunden hat.

In 174 von den 958 untersuchten Fällen von Syphilis war bei negativer *Meinicke*-Reaktion die *Wassermann*sche Reaktion positiv in 19%, umgekehrt bei negativer *Wassermann*-Reaktion die *Meinicke*-Reaktion positiv in 9 Fällen (0,9%).

Die Resultate in der Spinalflüssigkeit sind ganz ähnlich denen im Serum. Die *Wassermann*-Reaktion ist deutlich überlegen.

Sachs-Georgis Reaktion, 1. Serum.

Was die Technik der *Sachs-Georgi*schen Reaktion betrifft, so ist dieselbe ebenso einfach und leicht wie die Technik der *Meinicke*schen Reaktion. Wir haben den Extrakt von Dr. Fresenius' Apotheke in Frankfurt am Main bezogen. Betreffs der Ablesung ist das Verhältnis dasselbe wie bei der *Meinicke*schen Reaktion, auch hier wird dem subjektiven Ermessen ein gar zu großer Spielraum gelassen. Nur in einzelnen Fällen kann man die Ausflockung mit bloßem Auge sehen, in der Regel muß man ein Agglutinoskop benutzen. Hierin werden die Flocken außerordentlich fein und deutlich gesehen. Man trifft alle möglichen Übergänge, von großen, mächtigen Schollen und groben Flocken, welche im Agglutinoskop losen Schneeflocken ganz ähnlich sind, bis zu ganz kleinen feinen Körnchen, welche an der Grenze der Sichtbarkeit stehen. Gerade hier aber beginnen die Schwierigkeiten: Der eine Untersucher meint, daß keine Flocken da sind, der andere, daß doch einige vorhanden sind, so daß es sich in vielen Fällen um ein absolut subjektives Gutachten handeln muß. Endlich findet sich die Eigentümlichkeit, daß sehr häufig selbst in unzweifelhaft nicht luetischen Kontrollseris einige große, lose Flocken beobachtet werden, und man darf ein solches Serum trotzdem nicht als positiv reagierend ansehen. Es kann also auch die Sachs-Georgi-Reaktion nur von serologisch geschulten Untersuchern richtig beurteilt werden, und sie kann daher nicht in die Hände des praktischen Arztes gegeben werden.

1 mal gab das Serum *allein*, ohne Antigen, Ausflockung. Es ist daher immer notwendig, ein Kontrollglas mit Serum ohne Antigen, aber mit Zusatz von 96% Alkohol (welche Alkoholstärke man zur Herstellung des Organextraktes benutzt), aufzustellen. Während 4 von den benutzten Antigenen ungefähr gleich stark waren, reagierte eins sehr schwach, so daß die *Sachs-Georgi*sche Reaktion mit diesem viel weniger empfindlich war als die gleichzeitig angestellte *Meinicke*sche Reaktion, während sonst das Entgegengesetzte der Fall war.

Das Resultat unserer Untersuchungen geht aus nachstehender Tabelle hervor:

Tabelle V.

	Anzahl der Fälle	+W. +S.-G.	+W. ÷S.-G.	÷W. +S.-G.	÷W. ÷S.-G
Syphilis I	20	12	3	0	5
Syphilis II (unbehandelt) .	59	49	9	0	1
Syphilis II (Rezidiv) . . .	7	6	0	1	0
Syphilis III	36	26	10	0	0
Tabes	8	7	1	0	0
Dem. par.	95	58	37	0	0
Lat. Syph.	554	166	37	23	328
Syphilis in Behandlung .	179	94	20	5	60
Syphilis im ganzen . . .	958	418	117	29	394
Kontrollfälle	1277	3	0	8	1266
Im ganzen	2235				

Ein Blick auf die Tabelle zeigt sogleich, daß auch *Sachs-Georgi* der Wassermann-Reaktion unterlegen ist, sowohl mit Beziehung auf Empfindlichkeit als auf Spezifität. Bei S. I fehlt sie 3 mal, wo die Wassermann-Reaktion positiv ist, und kommt in keinem Fall vor, wo die Wassermann-Reaktion fehlt. Bei unbehandelter sekundärer Syphilis fehlte Sachs-Georgi 9 mal, wo die Wassermann-Reaktion vorkam, umgekehrt ist Sachs-Georgi bei einem monoregionärem Rezidiv von Syphilis II positiv, wo die Wassermann-Reaktion fehlt. Bei tertiärer Syphilis fehlt Sachs-Georgi nicht weniger als 10 mal, wo die Wassermann-Reaktion positiv ist; es handelt sich in diesen Fällen überwiegend um Nervensyphilis. Bei Tabes fehlt die Reaktion nur 1 mal, wo die Wassermann-Reaktion positiv ist. Ebenso wie *Meinickes* Reaktion reagiert die Sachs-Georgi-Reaktion auffallend schlecht bei Dementia paralytica, indem sie nicht weniger als 37 mal fehlt, wo die Wassermann-Reaktion positiv ist. Während die Wassermann-Reaktion in 100% positiv ist, ist die *Sachs-Georgi*sche Reaktion nur in 61% positiv. Bei latenter Syphilis fehlt die *Sachs-Georgi*sche Reaktion 37 mal, wo die Wassermann-Reaktion positiv ist, während sie umgekehrt 23 mal positiv ist, wo die Wassermann-Reaktion fehlt, so daß die 2 Reaktionen gewissermaßen einander ergänzen, jedoch in der Weise, daß die Wassermann-Reaktion deutlich überlegen ist. Ein ähnliches Verhältnis treffen wir bei behandelter Syphilis; hier ist die *Sachs-Georgi*sche Reaktion 20 mal geschwunden, wo die Wassermann-Reaktion noch anwesend ist, während das Umgekehrte nur 5 mal der Fall war.

In 958 untersuchten Fällen von Syphilis war die Wassermann-Reaktion, wie gesagt, 535 mal = 56% positiv, während die *Sachs-Georgi*sche Reaktion nur 447 mal = 47% positiv war. 117 mal reagierte nur die Wassermann-Reaktion positiv, welches einer Prozentzahl 12 entspricht; 29 mal reagierte nur die *Sachs-Georgi*sche Reaktion positiv, welches einer Prozentzahl 3 entspricht.

In den Fällen, wo die Reaktion von *Sachs-Georgi* fehlte, während die Wassermann-Reaktion positiv war, hat es sich meistens um Fälle mit partieller Hämolyse in der größten Serumdosis oder mit totaler Hemmung mit 0,2 ccm Serum und partieller Hämolyse mit 0,1 ccm gehandelt. Indessen wurden auch stärkere Reaktionen gefunden, z. B. haben wir mehrere Male eine Wassermann-Reaktion mit 0.0.0.10.100 gesehen, wo die *Sachs-Georgi*sche Reaktion fehlte.

Bei positiver *Sachs-Georgi*scher Reaktion wurde mehrmals die Stärke austitriert. Es zeigte sich dann, daß die Reaktionen in den kräftig positiven Fällen noch mit 0,025 ccm Serum vorhanden waren, in einem einzelnen Fall konnte sie noch mit 0,01 ccm nachgewiesen werden. In den Fällen, wo die *Wassermann*sche und die *Sachs-Georgi*sche Reaktion gleichzeitig positiv waren, konnte die Wassermann-Reaktion in der Regel mit kleineren Serumdosen als die *Sachs-Georgi*sche Reaktion nachgewiesen werden, doch war gelegentlich auch das Entgegengesetzte der Fall.

Was die 1277 untersuchten Kontrollfälle betrifft, so gab die *Sachs-Georgi*sche Reaktion 11 mal positive Reaktion, wo klinisch und anamnestisch kein Symptom von Syphilis nachgewiesen werden konnte. 3 sind schon erwähnt; sie hatten alle 4 Reaktionen positiv und dürfen wahrscheinlich als latente Syphilitiker betrachtet werden. 1 Patient hatte gleichzeitig positive Σ-Reaktion. Die 7 anderen hatten nur positiv Sachs-Georgi-Reaktion. Von diesen 7 hatte 1 Morbus mentalis, 1 Parese der linken Unterextremität, 1 Epilepsie, 1 Depressio mentis, 1 Ulcus venereum und 2 Phtys. pulm.; in einem von diesen letzten Fällen ist die Reaktion mit demselben Resultate wiederholt. In keinem von diesen Fällen waren Symptome von Syphilis vorhanden. Es ist ja möglich, daß eine latente Syphilis in diesen Fällen vorliegt. Mit den Resultaten aber zusammengehalten, welche *Boas* und *Pontoppidan* früher bekommen haben (6 + Sachs-Georgi von 371 Kontrollfällen), darf man kaum ausschließen, daß es sich um wirklich unspezifische Reaktionen gehandelt hat. Speziell ist es auffallend, daß sowohl die Wassermann-Reaktion als die Σ-Reaktion, welche empfindlicher sind, bei diesen Patienten fehlten. Unsere Resultate stimmen übrigens mit den von verschiedenen Forschern in Deutschland gefundenen ganz überein. Bei der *Sachs-Georgi*schen Reaktion kommen ab und zu zweifellos unspezifische Resultate vor[1]).

Im ganzen waren *Sachs-Georgi*- und *Wassermann*-Reaktion übereinstimmend positiv in 421 Fällen, übereinstimmend negativ in 1660 Fällen, zusammen also in 2081 Fällen, was einem Prozentzsatz von 93 ent-

Tabelle VI. Sachs-Georgi in Spinalflüssigkeit.

	Anzahl der Fälle	+ W. + S.-G.	+ W. ÷ S.-G.	÷ W. + S.-G.	÷ W. ÷ S.-G.
Syphilis II	2	0	0	0	2
Syphilis III	1	0	1	0	0
Tabes	1	0	0	0	1
Dem. par.	7	5	2	0	0
Lat. Syph.	8	0	0	0	8
Syphilis in Behandlung	7	0	0	0	7
Syphilis im ganzen	26	5	3	0	18
Kontrollfälle	2	0	0	0	2
Im ganzen	28				

[1]) Von 29 anderen Kontrollseris haben wir ferner 3 positive Sachs-Georgi-Reaktionen mit negativer Wassermann-Reaktion und negativer Σ-Reaktion erhalten (1 Phtys. pulm., 1 tuberkulöse Meningitis, durch Autopsie bestätigt, und 1 Gon.). Da diese Sera jedoch mit der *Meinicke*schen Reaktion nicht untersucht sind, weil wir damals kein Meinicke-Antigen hatten, wurden sie in die Zusammenstellung nicht aufgenommen.

spricht, eine Zahl, welche etwas niedriger ist als diejenige, welche die Mehrzahl der deutschen Forscher gefunden hat.

Die Resultate in der Spinalflüssigkeit sind analog denen im Serum; da die Zahlen aber so klein sind, ist es schwierig, sichere Schlüsse zu ziehen. Das Resultat ist eher etwas günstiger für die Reaktion. Die Dosis der Spinalflüssigkeit war 1 ccm, ebenso wie bei der *Wassermann*-Reaktion. Warum die Mehrzahl der deutschen Forscher mit *Sachs* an der Spitze, die Spinalflüssigkeit als für diese Reaktion weniger geeignet erklären, ist uns nicht ganz klar. Gleich wie *Harryman* finden wir, daß die Resultate in der Spinalflüssigkeit ganz gut sind, wenn sie sich auch nicht mit den Resultaten der *Wassermann*schen Reaktion messen können.

Die Σ-Reaktion.

Die Reaktion wurde genau nach der von *Dreyer* und *Ward* angegebenen Technik ausgeführt, und auch der angewendete Extrakt war nach den Originalangaben hergestellt. Ein Teil der Reaktionen ist nach der ursprünglich angegebenen Methode mit Ablesung nach 7 Stunden im Wasserbad ausgeführt worden, der größte Teil aber nach der späteren Modifikation mit Ablesung nach 20—22 Stunden. Da die Resultate, welche bei Ablesung nach 20—22 Stunden sich ergaben, mit Hilfe eines „time factor" korrigiert sind, sind sie mit den nach 7 Stunden abgelesenen identisch, so daß dieser Umstand ohne Bedeutung ist.

Zur Ausführung der Reaktion wird ca. 1,5 ccm Serum gefordert, eine recht beträchtliche Menge. Speziell bei kleineren Kindern wird es oft Schwierigkeiten bereiten, so viel Serum zu erhalten.

Mit Bezug auf den langen Aufenthalt in Wasser von 37° ist es notwendig, das Serum soweit wie möglich steril zu halten; die Entfernung des Koagulums und die Inaktivierung des Serums ist daher unmittelbar nach der Ankunft der Blutproben vorgenommen worden, und es ist dabei gelungen, ohne besondere Maßregeln (Anwendung von sterilen Gläsern, Pipetten usw.), Sera zu erhalten, welche nur in sehr wenigen Fällen Infektion zeigten. Bei Zubereitung der Extrakt-Suspension wurde immer physiologische Kochsalzlösung bei 20° angewendet, da es sich gezeigt hatte, daß die Temperatur der Kochsalzlösung etwas auf die Dichte der Suspension einwirkt.

Die Ablesung der Reaktion wurde mit Hilfe einer Lupe, welche 6mal vergrößert, in dem von *Dreyer* und *Ward* konstruierten Apparate vorgenommen. Wie oben erwähnt, wurde ein Teil der Reaktionen erst nach 7stündigem Aufenthalt im Wasserbade abgelesen, und da die Reaktion in den meisten Seris um diesen Zeitpunkt noch bei weitem nicht beendet war, war die Ablesung oft ziemlich schwierig, umständlich, ermüdend und bisweilen aus folgenden Gründen auch unsicher:

1. Nur bei Durchmustern sämtlicher Röhrchen (5 für jedes Serum) mit der Lupe war es möglich, zu bestimmen, ob ein Serum positiv oder negativ reagierte.

2. Es wurde oft eine stark ausgesprochene Hemmungszone gefunden, in einzelnen Seris so stark, daß die ersten 5 Serumverdünnungen totale Hemmung zeigten, und erst weitere Verdünnungen eine kräftig positive Reaktion enthüllten.

3. In einzelnen Seris wurde eine Flockung gefunden, die der spezifischen sehr ähnlich, aber durch Bakterienwachstum bedingt war.

Von diesen technischen Übelständen abgesehen, erscheint auch eine quantitative Berechnung des Reagininhaltes auf Basis einer Reaktion, die nicht zu Ende gelaufen ist, weniger zweckmäßig, zumal die Reaktionsschnelligkeit bei den verschiedenen Seris höchst verschieden ist. Es muß daher als eine wesentliche Verbesserung der Methode bezeichnet werden, wenn *Dreyer* und *Ward* die Technik dahin modifizierten, daß die Reaktionszeit auf 20—22 Stunden verlängert wurde[1]). Es ist dann nicht nur die Reaktion in weitaus den meisten Seris zu Ende gelaufen, sondern die Ausflockung, selbst in den schwach positiven Seris, ist so kräftig, daß es möglich ist, ohne Lupe abzulesen, ob ein Serum positiv oder negativ reagiert; auch ist die Hemmungszone nach 20—22 Stunden sowohl seltener als weniger ausgeprägt, und endlich ist eine eventuelle Infektion so weit vorgerückt, daß die dadurch hervorgerufene Ausflockung mit Leichtigkeit von der spezifischen unterschieden werden kann.

Es muß daher gesagt werden, daß die Technik der Σ-Reaktion außerordentlich einfach und zuverlässig sowohl betreffs Ausführung als Ablesung der Resultate ist; das Antigen kann durch Anwendung eines „suspension factor" standardiziert werden, und da es ferner scheinbar gut haltbar ist, kann man bei Untersuchung von einem Serum mit mehreren verschiedenen Antigenen dasselbe Resultat sowohl qualitativ als quantitativ erreichen.

Das Resultat unserer Untersuchungen geht aus nachstehender Tabelle VII hervor:

Indurationen. Wir sehen gleich hier einen bedeutenden Unterschied den *Meinicke*schen und *Sachs-Georgi*schen Reaktionen gegenüber. Gewiß finden sich unter 20 Patienten 15, welche positive *Wassermann*-Reaktion geben, und nur 14, welche positive Σ geben; sondert man aber die Fälle aus, so sieht man, daß 12 sowohl positiven *Wassermann* als positive Σ geben, 3 nur *Wassermann* und 2 nur positive Σ. Während

[1]) Die Modifikation ist noch nicht veröffentlicht, wurde aber den Mitarbeitern bei der vom Völkerbunde vorgenommenen Untersuchung als „Additional note on Sigma reaction technique" mitgeteilt.

Tabelle VII.

	Anzahl der Fälle	+W. +Σ	+W. ÷Σ	÷W. +Σ	÷W. ÷Σ
Syphilis I	20	12	3	2	3
Syphilis II (unbehandelt) .	59	58	0	0	1
Syphilis II (Rezidiv) . . .	7	6	0	1	0
Syphilis III	36	35	1	0	0
Tabes	8	. 7	1	0	0
Dem. par.	95	95	0	0	0
Lat. Syph.	554	198	5	131	220
Syphilis in Behandlung . .	179	112	2	38	27
Syphilis im ganzen . . .	958	523	12	172	251
Kontrollfälle	1277	3	0	6	1268

bei den 2 anderen Ausflockungsreaktionen die Wassermann-Reaktion in allen Fällen positiv war, wo die Ausflockungsreaktion positiv ausfiel, ergänzten hier Komplementbindungsreaktion und Ausflockungsreaktion einander sehr gut, ein ganz ähnliches Verhältnis, wie wir es früher bei der *Herman-Perutz*schen Reaktion getroffen haben. In den 3 Fällen, in welchen nur die Wassermann-Reaktion positiv war, war diese ganz schwach (60.100). Ebenso war die positive Σ-Reaktion ganz schwach, wenn dieselbe allein vorhanden war: in dem einen Fall, welcher später nicht mehr nachuntersucht ist, war die Reaktion 1,5.

In dem anderen Fall war sie bei der ersten Untersuchung 4; dieser Patient ist während der Behandlung 5 mal mit folgendem Resultate untersucht:

	W.	M.	S.-G.	Σ
14. V.	÷	÷	÷	4
20. V.	40.100	÷	+	5
17. VI.	÷	÷	÷	÷
20. VI.	÷	÷	÷	÷
27. VI.	÷	÷	÷	÷

Man sieht, daß schon nach 6 Tagen sowohl die *Wassermann*sche als die *Sachs-Georgi*sche Reaktion positiv wird; gleichzeitig wird die Σ-Reaktion etwas stärker. Nach 4 Wochen sind alle Reaktionen geschwunden.

Einer von den Patienten, welcher sowohl negative Wassermann- als negative Σ-Reaktion gab, ist nicht weniger als 6 mal während des Verlaufes seiner Behandlung untersucht worden. Er war seit 17 Tagen infiziert und gab bei allen 6 Untersuchungen negative Resultate mit allen 4 Reaktionen. Dieser Fall müßte eigentlich in prognostischer Beziehung besonders günstig sein.

Bei einem Patienten kam während der Behandlung die Σ-Reaktion vor der Wassermann-Reaktion zum Vorschein.

	W.	M.	S.-G.	Σ
9. XII.	—	—	—	—
10. XII.	—	—	—	3

Die Wassermann-Reaktion wird nach den Untersuchungen von *Boas* ca. 8 bis 14 Tage vor dem Eintreten des Exanthems positiv. In den

2 Fällen, wo die Σ-Reaktion vor der Wassermann-Reaktion positiv wurde, haben die beiden Patienten vor ihrem Eintritt in das Hospital mehrmals coitiert, so daß es nicht möglich war, ein bestimmtes Datum für die Infektion zu finden. Bei unbehandelter Syphilis II gaben die Komplementbindungsreaktion und die Ausflockungsreaktion genau dasselbe Resultat, indem alle beide nur in einem Falle fehlen. Daß die *Wassermann*-Reaktion bei unbehandelter sekundärer Syphilis in sehr seltenen Fällen fehlen kann, ist ja bereits bekannt. *Boas* erwähnt in seiner Monographie über die *Wassermann*-Reaktion 3 Fälle, wo die *Wassermann*-Reaktion erst einige Tage nach dem Exanthem positiv wurde. Ein ähnlicher Fall ist von *Jersild* in der Ugeskrift for Läger 1914 und von *Levy* im Jahre 1916 beschrieben worden. 1913 beschrieb *Rasch* einen Patienten, bei dem die Wassermann-Reaktion gleichfalls erst nach dem Exanthem auftrat. Die Krankheit war hier von einem gangränösen Schanker eingeleitet worden. *Rasch* bringt die Hypothese vor, daß der gangränöse Schanker möglicherweise auf die Seroreaktion eingewirkt hat, so daß diese verspätet wurde. Einen ganz parallelen Fall erwähnt *Ehlers* 1914; der Patient hatte auch einen gangränösen Schanker und war dabei sehr alt.

Bei unserem Patienten begann die Krankheit ursprünglich mit einem Ulcus venereum. Ob dieses für die Verspätung der Seroreaktion von Bedeutung ist, ist unmöglich zu beantworten. Zur Zeit, als die erste Seroreaktion angestellt wurde, hatte der Patient ausgesprochen sekundäre Manifestationen. Er wurde von *Jersild* in der dänischen dermatologischen Gesellschaft demonstriert, und das Exanthem wurde als typisch syphilitisch anerkannt. Die Seroreaktionen gaben folgende Resultate:

	W.	M.	S.-G.	Σ	
22. VIII.	÷	÷	÷	÷	
31. X.	÷	÷	÷	÷	
2. XII.	÷	÷	÷	÷	
5. XII	÷	÷	÷	3	
6. XII.	÷	÷	÷	÷	
9. XII.	÷	÷	÷	4,4	
12. XII	÷	÷	÷	7	
15. XII.	40.100	+	+	16	Diese 2 Proben waren gleichzeitig genommen, aber unter verschiedenen Namen eingesandt.
15. XII.	÷	+	÷	15	

Der Verlauf der serologischen Reaktionen ist sehr interessant. Erstens sieht man, daß die Σ-Reaktion vor der Wassermann-Reaktion positiv wird, indem sie 3 mal reagiert bevor die erste positive Wassermann-Reaktion sich zeigt. Zweitens sieht man, daß die Σ-Reaktion in diesem Falle einen etwas schwankenden Verlauf hat, indem sie erst 3 ist, am Tage nachher wieder negativ wird, um dann 4 Tage später 5 zu werden. Interessant ist das Verhältnis der Seroreaktion bei Untersuchung der 2 Proben vom 15./12. Die eine Wassermann-Reaktion

ist 40.100, die andere negativ, ein Versuchsfehler, welcher innerhalb der von *Thomsen* und *Boas* angegebenen Grenze liegt. Die eine *Sachs-Georgi*sche Reaktion war als positiv abgelesen, stand aber an der Grenze; die andere wurde als negativ abgelesen. Das Verhältnis illustriert deutlich, daß der Ausfall der serologischen Reaktionen nicht gar zu absolut genommen werden darf, und daß es Grenzen gibt, innerhalb welcher die Reaktionen schwanken können.

Bei Rezidiven von Syphilis II ist die *Wassermann*-Reaktion 1 mal negativ, während die Σ-Reaktion schwach (6) positiv ist. Daß verhältnismäßig häufig schwache Reaktionen bei Rezidiven gefunden werden, hat bereits *Boas* nachgewiesen, und es geht dies auch aus dem vorliegenden Material hervor, indem 3 von den positiven Wassermann-Reaktionen nur Hemmung in größter Dosis zeigten. Die entsprechenden Σ-Reaktionen waren dagegen alle kräftig, was aus folgender Tabelle hervorgeht, in der alle 7 Fälle von Rezidivsyphilis angeführt sind:

W.	M.	S.-G.	Σ
—	+	+	6
0.0.60.100	+	+	> 40
0.0.0.10.100	÷	+	400
0.0.0.0.20.100	+	+	85
20.100	+	+	> 60
40.100	+	+	> 60
60.100	+	+	> 60

Bei tertiärer Syphilis fehlte die Σ-Reaktion 1 mal bei positiver Wassermann-Reaktion.

Es handelte sich um einen Fall von syphilitischer Myelitis. Die Wassermann-Reaktion war nur ganz schwach positiv (40.100), mit 0,8 und 0,4 ccm Serum gab sie Hämolyse 0 und 20. Die Ausflockungsreaktionen waren alle negativ.

W.		M.	S.-G.	Σ
0,8	0	÷	÷	÷
0,4	20			
0,2	40			
0,1	100			

Bei Tabes wurde 7 mal gleichzeitig positive Wassermann-Reaktion und positive Σ-Reaktion gefunden, 1 mal war die Wassermann-Reaktion schwach positiv (40.100), wo die Σ-Reaktion fehlte.

Es handelt sich um einen Patienten mit einer 10 Jahre alten Syphilis, welcher seit 4 Jahren Tabessymptome hatte. Während der Behandlung hatten die Seroreaktionen folgenden Verlauf:

	W.	M.	S.-G.	Σ
3. II.	40.100	+	÷	÷
10. II.	40.100	÷	+	0,75
17. II.	60.100	÷	+	1,5
24. II.	40.100	÷	+	1,5

Man sieht, daß, während die Wassermann-Reaktion sich konstant hält, die Σ-Reaktion nach der ersten Salvarsaninjektion zum Vorschein kommt, vielleicht als eine Art Herxheimer-Reaktion.

Bei *Dementia paralytica* reagieren die beiden Reaktionen gleich deutlich positiv in *allen* untersuchten Fällen.

Latente Syphilis. Während die Wassermann-Reaktion und die Σ-Reaktion bisher bezüglich ihrer Empfindlichkeit einander ebenbürtig gewesen sind, ändert sich hier das Bild vollständig. Hier reagieren 198 übereinstimmend positiv mit beiden Reaktionen. 5 haben positive Wassermann-Reaktion und negative Σ-Reaktion, aber nicht weniger als 131 haben positive Σ-Reaktion, wo die Wassermann-Reaktion fehlt, also ein ganz überraschender Unterschied. Bei latenter Syphilis ist die Σ-Reaktion also eine weit empfindlichere Reaktion als die Komplementbindungsreaktion. In 220 Fällen reagieren alle beide Reaktionen übereinstimmend negativ. In den Fällen, wo die Σ-Reaktion fehlte, die Wassermann-Reaktion aber positiv war, war diese stets schwach (0.20.100—20.100—20.100—60.100—60.100). Wenn die Wassermann-Reaktion fehlte, die Σ-Reaktion aber positiv war, war diese auch durchgehends schwach, indem die große Mehrzahl der Reaktionen zwischen 1 und 4 lag.

Ein ganz ähnliches Verhältnis wie bei latenter Syphilis treffen wir bei behandelter Syphilis. 112 Patienten reagieren übereinstimmend positiv mit beiden Reaktionen, 2 geben nur Wassermann-Reaktion, und nicht weniger als 38 nur Σ-Reaktion. Auch hier ist also die Σ-Reaktion weit empfindlicher als die Wassermann-Reaktion. Die 2 Fälle, in welchen die *Wassermann*-Reaktion allein positiv war, hatten 0.0.0.100 bzw. 60.100, die 38 Fälle, in welchen die Σ-Reaktion allein positiv war, hatten durchgehend schwache Reaktionen, in den meisten Fällen zwischen 1 u. 4.

Weil die Frage, in welcher Weise die Σ-Reaktion während der Behandlung verläuft, großes Interesse hat, haben wir eine größere Anzahl von Untersuchungen hierüber angestellt. Die Resultate gehen aus nachstehenden Tabellen hervor:

Syphilis II 1035/22.

	W.	M.	S.-G.	Σ
21. X.	0.0.0.0.60.100	+	+	>60
14. XI.	60.100	+	+	18
19. XII.	÷	+	÷	2

Syphilis II 1089/22.

	W.	M.	S.-G.	Σ
7. XI.	0.0.0.0.60.100	+	+	>60
25. XI.	0.0.0.60.100	+	+	>50
3. I.	40.100	+	+	14

Latente Syphilis D. 476.

	W.	M.	S.-G	Σ
13. I.	0.0.60.100	+	+	8,8
20. I.	10.100	+	+	6
27. I.	0.60.100	+	+	5
3. II.	0.60.100	+	+	4,4
20. II.	20.100	+	+	4,4
26. II.	0.60.100	+	+	3

D. 50. Syphilis III.

	W.	M.	S.-G.	Σ
20. XI.	0.0.0.60.100	+	÷	>50
23. XII.	0.60.100	+	+	18
29. XII.	0.40.100	÷	÷	22
6. I.	0.60.100	+	+	8,8
20. I.	40.100	+	+	8,8
27. I.	40.100	+	+	7,2
10. II.	0.60.100	+	+	6
24. II.	40.100	+	+	4,6

Latente kong. Syphilis 1235/21.

	W.	M.	S.-G.	Σ
21. XI.	0.0.0.10.100	÷	÷	4,4
28. XI.	0.0.0.10.100	÷	÷	5
5. XII.	0.0.0.10.100	÷	÷	6,4
12. XII.	0.0.0.10.100	÷	+	7,2
13. I.	0.0.0.10.100	÷	÷	7,2

Latente Syphilis 999/22.

	W.	M.	S.-G.	Σ
13. X.	20.100	÷	+	÷
20. X.	60.100	÷	÷	1,5
27. X.	60.100	÷	÷	1,3
10. XI.	÷	÷	÷	÷

Syphilis II K. 225.

	W.	M.	S.-G.	Σ
20. XII.	0.0.0.20.100	+	÷	>50
29. XII.	0.0.10.100	+	÷	>40
31. XII.	0.0.60.100	÷	÷	18
6. I.	0.60.100	+	+	18
13. I.	20.100	÷	÷	8,8
27. I.	÷	÷	÷	2
10. II.	÷	÷	÷	÷
24. II.	÷	÷	÷	÷

Latente Syphilis 1285/22.

	W.	M.	S.-G.	Σ
21. XI.	0.0.0.60.100	+	+	>60
1. XII.	0.0.0.20.100	+	+	>60
6. XII.	0.0.0.40.100	+	+	>50
23. XII.	0.0.10.100	+	+	>50
6. I.	0.60.100	+	+	>50
24. I.	60.100	+	+	20

Latente Syphilis 1210/22.

	W.	M.	S.-G.	Σ
5. XII.	60.100	÷	÷	7
12. XII.	÷	÷	÷	÷
29. XII.	÷	÷	÷	÷

Syphilis II 1235/22.

	W.	M.	S.-G,	Σ
9. XII.	0.0.0.0.	+	÷	>50
9. I.	0.60.100	+	+	14
23. I.	60.100	÷	+	7

Syphilis II 441/22.

	W.	M.	S.-G.	Σ
30. V.	0.0.20.100	+	+	18
13. VI.	60.100	÷	+	4,4
20. VI.	60.100	÷	÷	6

Latente Syphilis 456/22.

	W.	M.	S.-G.	Σ
9. V.	0.0.0.10.100	÷	+	290
30. V.	0.0.10.100	+	+	15
13. VI.	0.10.100	+	+	
20. VI.	0.60.100	+	+	40

Syphilis II 516/22.

	W.	M.	S.-G.	Σ
30. V.	0.0.0.60.100	+	+	40
13. VI.	0.10.100	÷	+	5
20. VI.	0.60.100	÷	+	8,5

Syphilis II 504/22.

	W.	M.	S.-G.	Σ
20. V.	0.0.0.0.20.100	+	+	15
30. V.	0.0.0.0.0.40.100	+	+	180
13. VI.	0.0.0.20.100	+	+	220

Syphilis II 424/22.

	W.	M.	S.-G.	Σ
29. IV.	20.100	+	+	4,4
9. V.	10.100	+	+	3,6
30. V.	50.100	÷	+	4,4

Syphilis II 390/22.

	W.	M.	S.-G.	Σ
14. V.	0.40.100	÷	+	6
20. V.	40.100	÷	+	3,6
7. VI.	÷	÷	÷	3

Syphilis II 1107/22.

	W.	M.	S.-G.	Σ
10. XI.	0.0.0.10.100	+	+	>50
5. XII.	Eigenhemmung	+	÷	8,8
12. XII.	0.0.0.60.100	+	+	3

Syphilis I 1177/22.

	W.	M.	S.-G.	Σ
21. XI.	Eigenhemmung	+	÷	88
16. XII.	do	+	÷	8,8
23. XII.	20.100	÷	÷	3

Syphilis II 1036/22.

	W.	M.	S.-G.	Σ
21. X.		÷	+	÷[1]
27. X.	0.0.0.10.100	÷	÷	6
14. XI.	÷	÷	÷	÷
28. XI.	÷	÷	÷	÷

Syphilis III 1034/22.

	W.	M.	S.-G.	Σ
21. X.	20.100	÷	÷	1,5
28. XI.	Eigenhemmung	÷	÷	÷
2. XII.	do	÷	÷	÷
16. XII.	do	÷	÷	3,6

Syphilis II 1005/22.

	W.	M.	S.-G.	Σ
17. X.	10.100	+	+	>50
21. X.	40.100	+	+	>50
21. X.	÷	÷	÷	7

Beh. Syphilis II 1069/22.

	W.	M.	S.-G	Σ
31. X.	÷	÷	÷	10
14. XI.	÷	÷	÷	4,1
21. XI.	÷	÷	÷	2,5

Latente Syphilis 8619.

	W	M.	S.-G.	Σ
8. XII.	60.100	÷	÷	2
20. XII.	÷	÷	÷	3,6
29. XII.	÷	÷	÷	3
10. I.	÷	÷	÷	2,5
24. I.	÷	÷	÷	2

Latente Syphilis G. 486.

	W.	M.	S.-G.	Σ
6. I.	0.60.100	+	+	18
13. I.	0.20.100	+	+	7,2
20. I.	60.100	+	+	6
27. I.	40.100	+	+	4,4
20. II.	÷	÷	+	2,2
27. II.	÷	÷	÷	7,5

Syphilis II 112/23.

	W.	M.	S.-G.	Σ
24. I.	0.0.0.10.100	+	+	>50
1. II.	0.0.0.60.100	+	+	35
17. II.	0.20.100	+	+	18

Syphilis III 76/23.

	W.	M.	S.-G.	Σ
19. I.	0.20.100	+	+	25
1. II.	0.20.100	+	+	18
20. II.	40.100	+	+	7,2
20. II.	÷	+	+	3,6

Syphilis II 10 067.

	W.	M.	S.-G.	Σ
24. I.	0.0.40.100	+	+	>50
1. II.	0.0.20.100	+	+	22
5. II.	0.10.100	+	+	3,6
17. II.	20.100	+	+	3,3
20. XII.	÷	÷	+	3

Es zeigt sich, was nirgends in den bisher recht spärlichen Publikationen über die Σ-Reaktion so deutlich erwähnt ist, *daß die Σ-Reaktion in 19 von den 27 untersuchten Fällen in ganz ähnlicher Weise wie die Wassermann-Reaktion während der Behandlung schwächer wird*, daß sie aber viel schwieriger zum Schwinden gebracht wird, selbst bei intensiver Behandlung. Daß die Reaktion oft nicht vollständig schwindet, liegt jedenfalls teilweise daran, daß es sich wesentlich um Hospitalpatienten handelt, welche entlassen werden, sobald die Symptome geschwunden sind und die sich dann anderweitig zu Ende behandeln

[1]) Dieser interessante Fall, bei dem die Σ-Reaktion trotz unbehandelter Syphilis II fehlt, ist in der gesammelten Aufstellung nicht aufgenommen, da die Wassermann-Reaktion nicht angestellt worden war.

lassen. In 3 Fällen: 516/22, 456/22, D 50 nimmt die Reaktion wohl ab, aber unregelmäßig, indem sie in der Mitte der Behandlung niedrigere Werte zeigte als am Schlusse derselben. Die Wassermann-Reaktion zeigt in diesen Fällen keine Schwankungen, welche hiermit parallel gehen würden. In 2 Fällen: 424/22 und 8619 ist die Reaktion vor und nach der Behandlung unverändert, aber mit Schwankungen in der Zwischenzeit. In 3 Fällen: 504/22, 1034/22 und 1235/22 ist der Verlauf recht unregelmäßig, speziell bei 504/22, wo die Reaktion von 15 bis 180 und später bis 220 steigt. Dies als Folge einer Herxheimer-Reaktion zu erklären, geht kaum an, weil der Zeitabstand zwischen der ersten und der letzten Reaktion viel zu groß ist.

Wenn man den Verlauf der Wassermann-Reaktion in den untersuchten Fällen betrachtet, findet man die früheren Befunde von *Boas* und *Thomsen* und *Boas* sehr schön bestätigt. In einzelnen Fällen bleibt die Reaktion von der Behandlung unbeeinflußt, was ein allgemein gekanntes Phänomen ist; so besonders in einem Falle von latenter kongenitaler Syphilis, wo dieses Phänomen besonders häufig gesehen wird; bei allen anderen Patienten wird die Reaktion während der Behandlung abgeschwächt oder schwindet vollständig, und dieses Abnehmen findet in den meisten Fällen ganz gradweise statt. Es muß hervorgehoben werden, daß die Wassermann-Reaktion ebenso wie die Σ-Reaktion ganz objektiv abgelesen worden ist, d. h. ohne die geringste Kenntnis von früher eingesandten Proben des gleichen Falles. Die Proben, welche von der von *Boas* geleiteten Abteilung einmal in der Woche eingesandt wurden, wurden absichtlich mit falschen Namen bezeichnet, um jede subjektive Beurteilung zu vermeiden. Wie schon erwähnt, sind alle die Wassermann-Reaktionen von demselben Untersucher ausgeführt worden.

Faßt man sämtliche Fälle von Syphilis zusammen, dann zeigt es sich, daß die *Wassermann*-Reaktion 535 mal = 56% positiv war, während die Σ-Reaktion in 73% positiv war, ein bedeutendes Übergewicht für die Σ-Reaktion. Nur 12 mal reagierte die Wassermann-Reaktion allein positiv = 1,3%, 172 mal allein die Σ-Reaktion = 18%. In den Fällen, in welchen die Wassermann-Reaktion positiv war, die Σ-Reaktion aber negativ, handelte es sich, wie oben erwähnt, um schwache Reaktionen. In den 172 Fällen, in welchen die Σ-Reaktion allein anwesend war, waren die Reaktionen auch durchschnittlich schwach. Nur 36 mal waren die Reaktionen 5 oder darüber (bis 40), in allen den anderen 136 Malen lagen die Reaktionen zwischen 1 und 4. Die Durchschnittszahl von sämtlichen 172 Reaktionen war 3,8.

Die oft bedeutende Differenz in der Stärke beider Reaktionen geht aus nachstehender Tabelle hervor:

Anzahl der Fälle	W.	Σ-Einheiten pr. ccm
3	÷	4— 22— 45
3	40.100	4— 20— 48
3	0.20.100	10— 50—200
3	0.0.20.100	45—200—400

Welche der beiden Methoden am besten den klinischen Verhältnissen entspricht, ist leider unmöglich nach dem bisher vorliegenden Material zu entscheiden; ebenso ist es im gegenwärtigen Zeitpunkt unmöglich, zu entscheiden, ob die Divergenz daran liegt, daß die beiden Reaktionen von verschiedenen Reaginen abhängen.

Wie verhält sich nun die so empfindliche Σ-Reaktion bei Kontrollfällen? Von vornherein konnte man ja dazu geneigt sein, anzunehmen, daß sie ebenso wie die Modifikationen der Wassermann-Reaktion, welche besonders empfindlich sind (z. B. die, welche mit aktivem Serum arbeiten), eine verhältnismäßig große Anzahl von unspezifischen Reaktionen geben würde. Dies ist nun glücklicherweise nicht der Fall. *Von 1277 Kontrollfällen gaben 1268 negative Reaktionen und nur 9 reagierten positiv.* Unter diesen 9 Fällen sind die 3 schon mehrmals erwähnten, die mit allen Reaktionen positiv reagierten und die als unzweifelhafte Syphilitiker angesehen werden dürfen. Die 6 anderen zeigten folgende Verhältnisse:

1. L. Nr. 10 307 und 11 454. ♀ H. 587/21. R. B. H. Die Patientin hat an Ulc. cruris gelitten, welches nicht auf Syphilis suspekt war. Sie hatte 2 mal geboren, vor 40 und 35 Jahren, die beiden Kinder leben und sind gesund. Der Mann ist vor 11 Jahren an Tuberkulose gestorben. Das Ulcus cruris wurde *ohne* spezifische Behandlung geheilt.

Die 4 Reaktionen hatten folgendes Resultat:

W. ÷ M. ÷ S.-G. ÷ Σ + (20).

Da die Σ-Reaktion nicht in Übereinstimmung mit den klinischen Verhältnissen war, wurde sie 8 Tage nachher wiederholt und war dann negativ.

2. L. Nr. 13 179. ♀ B. g. 20. VI. 1905. Gar keine anamnestischen oder klinischen Anhaltspunkte für Syphilis. Fortgeschrittene febrile Tub. pulm. et laryngis, sowie Albuminurie. Aus äußeren Ursachen (dem stark herabgekommenen Zustande der Patientin und späteren Tod) ist die Reaktion nicht wiederholt worden.

Die 4 Reaktionen waren:

W. ÷ M. ÷ S.-G. ÷ Σ + (1,1).

3. L. Nr. 13 571. ♀ L. 622/22., eine 17 jährige Schülerin, auf Rud. Berghs Hospital mit Gon. eingebracht. Keine anamnestischen oder objektiven Zeichen von Syphilis. Die Patientin wurde durch längere Zeit beobachtet, ohne irgendwelche Zeichen von Syphilis darzubieten.

Die 4 Reaktionen waren folgende:

W. ÷ M. ÷ S.-G. ÷ Σ + (1,8).

Aus äußeren Gründen sind die Reaktionen später nicht wiederholt worden.

4. L. Nr. 32 793. ♀ S. g. 2. XI. 1892. Klinische Diagnose: Tb. pulm. et laryngis. Gar keine klinischen oder anamnestischen Zeichen von Syphilis.

Die Reaktionen gaben folgende Resultate:

	W.	M.	S.-G.	Σ
14. XI.	÷	÷	+	1,7
23. XI.	÷	÷	+	÷
15. XII.	÷	÷	+	÷
12. I.	÷	÷	+	2,5

Man bemerkt hier, daß die Sachs-Georgi-Reaktion sich konstant positiv verhält, daß aber die Σ-Reaktion schwankt. Der mittlere Wert ist wahrscheinlich ganz schwach positiv, so daß die Reaktion einmal hervortritt und ein anderes Mal ausbleibt. Um ein ganz analoges Beispiel zu nehmen: Ein behandelter Patient, dessen mittlerer Wassermann-Wert z. B. 60.100 ist, kann sehr wohl bei der einen Untersuchung negative Wassermann-Reaktion und bei der nächsten positive zeigen, ohne daß man jedoch sagen könnte, daß eine der angestellten Reaktionen unrichtig wäre.

5. L. Nr. 33 523. ♀ C. g. 9. XI. 1905. Gar keine klinischen oder anamnestischen Anhaltspunkte für Syphilis. Klinische Diagnose: Nervosismus.

Die 4 Reaktionen fielen folgendermaßen aus:

	W.	M.	S.-G.	Σ
16. XI.	÷	+	÷	14
28. XI.	÷	+	÷	12,8

6. L. Nr. 38 647. ♂ N. 3. X. 1889. Keine anamnestischen oder objektiven Symptome von Syphilis. Klinische Diagnose: Ischias.

Die Reaktionen fielen in folgender Weise aus:

	W.	M.	S.-G.	Σ
20. XII.	÷	÷	÷	3,6
19. I.	÷	÷	÷	÷
20. I.	÷	÷	÷	÷

Wenn man diese anscheinend unspezifisch reagierenden Fälle betrachtet, kann man sich der Ansicht nicht ganz erwehren, daß es sich jedenfalls in 2 Fällen um Versuchsfehler handeln könnte: Nr. 1 und 6 sind beide bei Wiederholung der Reaktion negativ. Möglich ist es ja, daß die Technik noch nicht so sicher ist, als sie bei fortgesetzten Versuchen werden kann und daß die erste positive Reaktion ein Fehler war. In 2 Fällen ist die Reaktion nur einmal gemacht worden, in 2 anderen war sie 2 mal positiv. Andererseits ist die Zahl der reagierenden Kontrollfälle (6 von 1277 = 0,5%) so klein, daß man auch annehmen könnte, daß es sich in diesen Fällen um latente Syphilitiker handelte, welche von der empfindlicheren Σ-Reaktion enthüllt wurden. Selbstverständlich darf man nur mit einer großen Vorsicht solche positive Kontrollfälle als latente Syphilitiker ansehen, besonders bei einer neuen Reaktion; wenn aber die Zahl so niedrig wie hier ist, so spricht doch viel für diese Ansicht. Unsere Vermutung in dieser Richtung wird ferner dadurch bestätigt, daß mehrere anscheinend unspezifische Σ-Reaktionen bei fortgesetzten Untersuchungen als von einer latenten Syphilis herrührend enthüllt worden sind. Um einige Beispiele anzuführen:

Ein Patient von Öresunds Hospital mit einer Phthis. pulm. gibt bei 2 Untersuchungen folgende Reaktionen:

	W.	M.	S.-G.	Σ
2. IX.	÷	÷	+	5
16. IX.	÷	÷	÷	5

Von der Abteilung wird mitgeteilt, daß der Patient keine Symptome von Syphilis bietet und bestimmt verneint, dieselbe je gehabt zu haben. Der Fall wird vorläufig als unspezifisch reagierend registriert. Bei näherer Untersuchung in dem von *Jersild* und *Rönne* im Seruminstitute eingeführten Register hat es sich gezeigt, daß der betreffende Patient früher positive Wassermann-Reaktion gehabt hat und im Bispebjerg Hospital wegen Syphilis behandelt worden ist.

Ein anderes Beispiel: Eine Patientin besucht *Boas*' Abteilung in der Poliklinik wegen Psoriasis. Sie negiert Syphilis und bietet keine objektiven Symptome dar.

Die 4 Reaktionen haben folgenden Ausfall:

W.	M.	S.-G.	Σ
÷	÷	+	5

Die Patientin erscheint nicht wieder, hat eine falsche Adresse angegeben und kann nicht gefunden werden. Bei Untersuchung in dem Syphilisregister zeigt es sich, daß sie ein syphilitisches Kind geboren hat und zu dem betreffenden Zeitpunkt auch eine positive Wassermann-Reaktion gehabt hat.

Wir müssen hier die Gelegenheit ergreifen, den außerordentlichen Nutzen, welchen wir von dem Syphilisregister gehabt haben, hervorzuheben. Hätte dieses nicht existiert, würden diese zwei Fälle möglicherweise für immer als vermeintlich unspezifisch reagierend zum Nachteil der Σ-Reaktion geführt worden sein.

Ein dritter, sehr interessanter Fall ist folgender: Ein junger Mann wird in Rud. Berghs Hospital wegen Gonorrhöe aufgenommen. Die Reaktionen hatten folgenden Ausfall:

W.	M.	S.-G.	Σ
÷	+	+	8,8

Man wiederholt die Reaktion mit nachstehend angeführten Resultaten. Der Patient verneint jemals Syphilis gehabt zu haben. Die Reaktion wird 5 mal wiederholt. Stets positive Σ-Reaktion. Schließlich wird eruiert, daß die Mutter des Patienten Syphilis gehabt hat, und $1^1/_2$ Monate später wird auch bei ihr eine positive Wassermann-Reaktion konstatiert. Die Reaktion in diesem interessanten Fall hatte folgenden Verlauf:

	W.	M.	S. G.	Σ	
28. X.	÷	+	+	8,8	
4. XI.	÷	+	+	22	
10. XI.	eigenhemmend	+	+	7,2	
21. XI.	÷	+	÷	7,2	
25. XI.	eigenhemmend	+	÷	8,8	nach einer Kalomelinjektion auf Rud. Bergs Hospital gegeben.
28. XI.	eigenhemmend	÷	÷	7,2	identische Proben unter falschen Namen.
28. XI.	eigenhemmend	÷	÷	7,2	
15. XII.	40.100	+	+	7,2	Behandlung setzt ein.
19. XII.	0.60.100	+	÷	6,5	

	W.	M.	S.-G.	Σ
3. I.	60.100	+	+	3,6
6. I.	20.100	+	+	3
10. I.	60.100	+	+	3
17. I.	60.100	+	+	2,8
24. I.	20.100	+	+	2,5
20. II.	60.100	+	+	1,8

Man sieht, wie fein die Σ-Reaktion (von einer unerklärlichen Schwankung im Anfang abgesehen) sich im Anfang konstant hält und ganz allmählich mit der Behandlung abnimmt. Man sieht auch, wie die Wassermann-Reaktion, nachdem sie positiv geworden ist, sich fast konstant hält, ebenso wie *Thomsen* und *Boas* bei angeborener Syphilis es gefunden haben.

Derartige Fälle sprechen sehr stark für die Spezifität der Σ-Reaktion, wenn man auch selbstverständlich nicht immer voraussetzen darf, daß man in jedem Falle so glücklich ist, eine anwesende latente Syphilis enthüllen zu können.

Übereinstimmend positiv reagierten die Wassermann-Reaktion und die Σ-Reaktion in 523 Fällen (beide Reaktionen positiv), 1518 (beide Reaktionen negativ), zusammen 2041, was einer Prozentzahl von 91 der sämtlichen untersuchten 2235 Fälle entspricht.

Die Σ-Reaktion in der Spinalflüssigkeit.

Tabelle VIII. Spinalflüssigkeiten.

	Anzahl der Fälle	+W. +Σ	+W. ÷Σ	÷W. +Σ	÷W. ÷Σ
Syphilis II	2	0	0	1	1
Syphilis III	1	1	0	0	0
Tabes	1	0	0	1	0
Dem. par.	7	7	0	0	0
Lat. Syph.	8	0	0	0	8
Syphilis in Behandlung . .	7	0	0	1	6
Syphilis im ganzen . . .	26	8	0	3	15
Kontrollfälle	2	0	0	0	0

Die Resultate stimmen ganz mit denjenigen, die wir im Serum gefunden haben, überein, nur sind die Zahlen so klein, daß man nichts ganz Bestimmtes sagen kann. Man bemerkt, wie fein sowohl die Σ-Reaktion als die Wassermann-Reaktion in allen Fällen von Dementia paralytica positiv reagieren.

Resümee.

Bei Untersuchung von 2235 Sera und 29 Spinalflüssigkeiten wurde bestätigt, mit Bezug auf die Wassermann-Reaktion, was *Thomsen* und *Boas* und *Boas* früher gefunden haben.

Die *Meinicke*sche Reaktion steht bezüglich der Empfindlichkeit der *Wassermann*schen Reaktion nach, sie ist aber ganz spezifisch, denn nur ein einziges Kontrollserum gab eine unerklärt positive Reaktion.

Die *Sachs-Georgische* Reaktion ist empfindlicher als die *Meinicke*sche Reaktion, aber nicht so scharf wie die *Wassermann*sche Reaktion. Wahrscheinlich kommen ab und zu unspezifische Reaktionen vor.

Die *Σ-Reaktion* ist bei Syphilis deutlich schärfer als die *Wassermann*sche Reaktion. Die Anzahl von anscheinend unspezifisch reagierenden Fällen ist so klein, daß man wohl die Vermutung aussprechen darf, daß es sich doch um latente Syphilitiker handelt.

Während die *Meinicke*sche und die *Sachs-Georgi*sche Reaktion jedenfalls mit der gegenwärtigen Technik nicht die *Wassermann*sche Reaktion ersetzen können, hat die Σ-Reaktion so vielversprechende Resultate ergeben, daß eine weitere eingehende Untersuchung der Technik und klinischen Brauchbarkeit dieser Reaktion, speziell im Vergleich mit der *Wassermann*schen Reaktion, als indiziert angesehen werden muß.

Anmerkung bei der Korrektur: Diese Untersuchungen wurden 1922 abgeschlossen. Fortgesetzte vergleichende Untersuchungen, die vom Hygiene-Komitee des Völkerbundes veranlaßt wurden, ergaben, daß die Reaktion von *Meinicke* (D.M.) in der letzten Untersuchungsreihe ebenso empfindlich und die Sachs-Georgi-Reaktion bedeutend empfindlicher war, als die hier angewandte Wassermann-Methode, die von *Boas* und *Thomsen* 1910 angegeben wurde. Diese Technik ist so eingestellt, daß zwar die Spezifität als sicher gewahrt ist, doch ist die Empfindlichkeit weit geringer als die verschiedener im Auslande gebräuchlicher Methoden. Der Unterschied zwischen einer empfindlicheren Wassermann-Methode und der Σ-Reaktion ist deshalb wahrscheinlich auch ein etwas geringerer als der früher von uns beobachtete. Bezüglich der Empfindlichkeitsverhältnisse zwischen den verschiedenen Methoden der Serodiagnostik wird auf die ausführlichen Mitteilungen in den Rapporten über die Kopenhagener Serologen-Konferenz 19. XI. bis 3. XII. 1923, die demnächst erscheinen werden, hingewiesen.

(Aus der deutschen dermatologischen Klinik in Prag.
[Vorstand: Prof. *C. Kreibich.*])

Zur Kenntnis der Sommerprurigo (Hutchinson).

Von

Dr. Erwin Pick,
Assistent der Klinik.

Mit 1 Textabbildung.

(Eingegangen am 26. Oktober 1923.)

Unter der Gruppe der Lichtdermatosen fassen wir eine Reihe klinisch gut charakterisierter Erkrankungen zusammen, für deren Zustandekommen eine Lichtüberempfindlichkeit der Haut die gemeinsame Grundlage bildet; der auslösende Faktor bei allen dieser Gruppe angehörenden Dermatosen ist das Sonnenlicht bzw. die chemisch wirksamen Strahlen des Sonnenspektrums. Weitgehende klinische Unterschiede bei einzelnen dieser Erkrankungen haben dazu veranlaßt, verschiedene Formen von Lichtdermatosen voneinander zu trennen. Wo die klinischen Differenzen so große sind, wie z. B. zwischen Hydroa vacciniforme und Xeroderma pigmentosum, ist die Aufstellung zweier getrennter Krankheitsbegriffe nicht schwer gewesen. Viel schwieriger liegen die Verhältnisse in dieser Hinsicht bei der Sommerprurigo Hutchinsons, die jetzt allgemein als Lichterkrankung anerkannt wird, deren Stellung innerhalb dieser Krankheitsgruppe jedoch noch keine feststehende ist, insbesondere bezüglich ihres Verhältnisses zur Hydroa vacciniforme Bazin.

Auf der einen Seite wird die Anschauung vertreten, daß die Sommerprurigo nur ein leichterer Grad der Hydroa sei (z. B. *Jesionek*), andererseits werden beide Erkrankungen voneinander getrennt und die Sommerprurigo mit dem Ekzema solare identifiziert (*Günther*). Zweck der vorliegenden Arbeit ist es, das Verhältnis der Sommerprurigo zur Hydroa in klinischer und pathogenetischer Hinsicht zu erörtern und auf die Momente hinzuweisen, welche es uns nach unseren heutigen Kenntnissen gestatten, die Stellung der Sommerprurigo innerhalb der Gruppe der Lichtdermatosen nach diesen Gesichtspunkten vorläufig zu fixieren; deshalb nur vorläufig, weil eine endgültige Entscheidung dieser Frage erst dann möglich sein wird, bis es gelingt,

den inhaltsarmen Begriff der Lichtüberempfindlichkeit auch bei dieser Erkrankung in die feineren pathogenetischen Vorgänge aufzulösen, die allein uns einen tieferen Einblick in das Wesen des lichtpathologischen Prozesses bei derselben verschaffen können; für die Hydroa vacciniforme sind wir diesem Ziel durch Entdeckung des Hämatoporphyrins bedeutend nähergekommen, obwohl damit das Problem auch hier nicht restlos geklärt ist, worauf später eingegangen werden soll.

Die Bezeichnung Sommerprurigo wurde einige Zeit hindurch auf kein einheitliches Krankheitsbild angewendet, wie aus dem Studium der vorliegenden Literatur hervorgeht; sucht man sich über den Begriff dieser Krankheit zu orientieren, so stößt man bei den verschiedenen Autoren auf große Widersprüche. So schreibt z. B. *Jesionek* (Lichtbiologie und Lichtpathologie S. 391) nach Besprechung des Eccema solare: „Im Anschluß hieran sei der *Hutchinson*schen Sommerprurigo gedacht, welche, wiederholt mit anderen Lichtdermatosen durcheinandergeworfen, von *Berliner* auf den traumatischen Einfluß der direkten Sonnenstrahlen zurückgeführt worden ist. Mit *Möller* möchte ich es als sehr zweifelhaft bezeichnen, ob in der Pathogenese der Fälle von *Hutchinson* dem Licht irgendeine Rolle zukommt; jedenfalls bedarf es noch sehr der Klärung des Bildes und einer schärferen Abgrenzung gegenüber der *Hebra*schen Prurigo.“ Dagegen findet sich im Kapitel Hydroa vacciniforme folgende Stelle (l. c. S. 419): „Ich stehe nicht an, auch die *Hutchinson*sche Sommerprurigo als schwächste Anfangsform in den Kreis der Hydroa aestivalis hereinzuziehen, indem ich die bestehenden Unterschiede auch nur als graduelle anzusehen vermag.“ Häufig findet man auch die Angabe, die Sommerprurigo *Hutchinsons* sei identisch mit der Hydroa vacciniforme *Bazins*, die dieser 26 Jahre vor *Hutchinson* beschrieben habe. Die 14 Fälle, die von *Hutchinson* im Jahre 1888 veröffentlicht wurden, haben nach *Möller* mit dem Sonnenlicht nichts zu tun; *Berliner*, welcher diese Fälle referierte, brachte sie jedoch mit der Lichteinwirkung in Zusammenhang. Überblicken wir heute diese Fälle, so zeigt es sich, daß nicht alle einer einheitlichen Erkrankung angehören können. So findet sich darunter ein sicherer Fall von Prurigo Hebra (Fall 5). Unklar erscheint Fall 1 (universelles Auftreten, Narbenbildung). Um echte Sommerprurigo dürfte es sich nur in den Fällen 6, 10, 11 und 14 handeln. Bei den anderen Fällen entspricht das Bild bezüglich Lokalisation und Hautveränderungen nicht streng der Sommerprurigo, wenn auch einige von ihnen zweifellos eine gewisse Ähnlichkeit mit dieser Erkrankung aufweisen. Später beschrieb *Hutchinson* unter der Bezeichnung *Sommereruption* einen Fall, in welchem es sich um das von *Bazin* charakterisierte Krankheitsbild der Hydroa vacciniforme handelte. Damit kam es zu einer Verwirrung in der Nomenklatur, da die beiden von *Hutchinson*

auseinandergehaltenen Erkrankungen Sommerprurigo und Sommereruption vielfach identifiziert wurden; mit diesem Umstande ist auch die irrtümliche Ansicht aufgeklärt, daß *Hutchinson* nur ein bereits von *Bazin* beschriebenes Krankheitsbild, das in Vergessenheit geraten war, wiederentdeckt habe; dies trifft für die Sommereruption (Hydroa vaccinif.) zu, nicht jedoch für die Sommerprurigo, die vor *Hutchinson* nicht bekannt war. Daß beide Erkrankungen anfangs getrennt wurden, beweist das Referat *Berliners*, der zwar vorschlug, beide Formen der *Hutchinson*schen Krankheit mit dem gemeinsamen Namen Eruptio aestivalis zu bezeichnen und von einer Eruptio aestivalis pruriginosa und Eruptio aestivalis bullosa zu sprechen, die von ihm selbst aufgeworfene Frage jedoch, ob es sich nur um graduelle Unterschiede derselben Krankheit handle, nicht mit Sicherheit entscheiden wollte. Durch sogenannte „Grenzfälle" und Fehldiagnosen wurde später das Bild der Sommerprurigo verschleiert. In der folgenden Zeit trat dann *Kreibich* aus klinischen Gesichtspunkten für eine schärfere Trennung beider Erkrankungen ein. In der letzten Zeit machte dann *Perutz* zwischen Hydroa und Sommerprurigo keinen prinzipiellen Unterschied, mußte jedoch 2 Formen der Hydroa unterscheiden, nämlich eine zu Narben führende als Hydroa vacciniforme bezeichnete und eine ohne Narbenbildung abheilende, die er Hydroa aestivale nannte. Sämtliche Untersucher, die diesen Standpunkt einnahmen, waren gezwungen, 2 Formen der Hydroa aufzustellen, da die klinischen Unterschiede eine Vereinigung aller Fälle unter einem einheitlichen Krankheitsbilde nicht zuließen. Die Auffassung, daß es sich nur um verschiedene Grade derselben Erkrankung handelt, ist bisher durch nichts bewiesen; nur der Umstand, daß beide Krankheiten dieselbe auslösende Ursache haben, hat dazu veranlaßt, die Hydroa vacciniforme und die Sommerprurigo zu identifizieren.

Im folgenden soll über die in den Jahren 1920—1923 an unserer Klinik zur Beobachtung gelangten Fälle von Sommerprurigo berichtet werden und auf Grund derselben eine Gegenüberstellung der Symptome der Hydroa und dieser Erkrankung versucht werden, welche die Unterschiede beider klar zum Ausdruck bringt.

1. Fall. D. V., 40 Jahre alt, Feldarbeiterin. Seit mehreren Jahren tritt im Frühjahr Rötung der Haut des Gesichtes und lebhafter Juckreiz auf; im Juni ist das Gesicht bereits stark entzündet und rauh. Im Herbst verschwinden die Erscheinungen allmählich, im Winter ist Pat. beschwerdefrei. Familienanamnese o. B. Menses unregelmäßig, zuletzt vor 2 Monaten. Stat. praes.: Die Haut über beiden Wangenhöhen zeigt Rötung, leichte Verdickung, Vergröberung des Reliefs und leichte Schuppung. Stellenweise Blutbörkchen. An der Glabella und Kinn dieselben Veränderungen. (9. III. 1923.) 2 Monate später wies Pat. das voll entwickelte Bild der Sommerprurigo auf, wie z. B. in Fall 2.

2. Fall. J. M., 38 Jahre alt, verheiratet, Feldarbeiterin. Seit 8 Jahren tritt in den Sommermonaten auf beiden Händen und im Gesichte ein *stark juckender*

Hautausschlag auf. Stat. praes.: Auf der Haut beider Handrücken und Unterarme, besonders Streckseiten, zahlreiche stecknadelkopfgroße, blaßrote, wenig erhabene Knötchen, zum Teil mit Blutborken bedeckt; die Haut beider Unterarme an mehreren umschriebenen Stellen verdickt, von bläulichroter Farbe, lichenifiziert. Dieselben Erscheinungen betreffen das Gesicht, besonders Stirne und Nase, auf welcher zahlreiche Blutkrusten sichtbar sind; die Unterlippe verdickt, zeigt in der Mitte des Lippenrotes eine kreisrunde Excoriation. (Aufbeißen infolge enormen Juckreizes.)

3. Fall. V. M., 45 Jahre alt, verheiratet, zu Hause. Bei der Patientin tritt seit 10 Jahren zu Beginn des Sommers im Gesicht und an den unbedeckten Körperstellen ein Ausschlag auf. Im Winter keine Beschwerden. Stat. praes.: Auf beiden Handrücken sowie Streckseite und Radialfläche beider Unterarme mit Verschonung der Beugeflächen zahlreiche stecknadelkopf- bis linsengroße, innerhalb der Hautfelderung gelegene, lebhaft rote, flache Knötchen; an den Stellen, wo die Knötchen nicht in normaler Haut verstreut, sondern konfluiert sind, ist vergröbertes Hautrelief und Schuppung sichtbar. Dieselben Erscheinungen betreffen das ganze Gesicht, besonders Nase und Kinn, wo an einzelnen Stellen kleine Blutbörkchen sichtbar sind, ebenso die seitlichen Halspartien. Ein weiterer konfluierter Herd befindet sich über dem Sternum; dieser Herd ist scharf dreieckig begrenzt mit der Spitze nach unten und entspricht in seiner Ausdehnung genau dem Kleidausschnitt der Patientin.



4. Fall. K. M., 20 Jahre alt, ledig, zu Hause. Im Juli vorigen Jahres trat zum ersten Male ein *juckender* Ausschlag im Gesichte und an den Händen auf; im Winter keine Beschwerden. Heuer besteht die Erkrankung seit Anfang Juni. Pat. hält sich viel im Freien auf. Stat. praes.: Die Haut des Gesichtes gerötet und von zahlreichen Knötchen bedeckt. Besonders stark befallen sind Stirne, Infraorbitalgegend, Nase und Lippen. Die Haut an diesen Stellen verdickt, besonders an der Nase, wo eingetrocknete Krusten und Blutborken in großer Zahl sichtbar sind. An den Lippen zahlreiche Rhagaden. Auf beiden Unterarmen die Haut in weitem Umfange lichenifiziert, das Hautrelief vergröbert, innerhalb der Hautfelderung liegende flache Knötchen von blaßroter Farbe und glänzender Oberfläche. Am stärksten befallen Streckseite und Radialfläche der Unterarme, schwächer Beugefläche, Ulnarfläche vollkommen frei. Auf der Beugefläche zeigen vereinzelte Efflorescenzen exsudativen Charakter, man sieht an diesen Stellen kleinste Bläschen.

5. Fall. St. M., 39 Jahre alt, verheiratet, zu Hause. Typische Anamnese, das Leiden besteht jeden Sommer seit 4 Jahren. Stat. praes.: Die Haut des Gesichtes mit Ausnahme der seitlichen Wangenpartien (Kopftuch) hochgradig verdickt, gerötet, lichenifiziert. Dieselben Veränderungen an beiden Unterarmen mit Bevorzugung der Streckseiten. (Siehe Abbildung.)

6. Fall. P. B., 66 Jahre alt, Witwe. Das Leiden bestand bereits vor 10 Jahren, stets im Sommer. *Heftiges Jucken.* Stat. praes.: Diffuse Rötung der Haut der vorderen Wangenpartien, Nase, Kinn. Die Haut verdickt, schuppend. Die Affektion schneidet an den seitlichen Wangenpartien entsprechend dem Kopftuch scharf ab. An den Streckseiten der Hände, besonders über den Daumen, dieselben Erscheinungen.

7. Fall. P. B., 49 Jahre alt, Bäuerin. Seit 4 Jahren im Sommer auftretender Ausschlag. 1 Tochter hat dieselbe Krankheit (siehe Fall 8). Der Status dieses Falles deckt sich vollkommen mit dem Fall 5.

8. Fall. P. M., 18 Jahre alt. Seit 4 Jahren auftretender Ausschlag; typische Anamnese bezüglich Jahreszeit. Stat. praes.: Im Gesichte, besonders die Nase, Stirne und beide Wangen gerötet, lichenifiziert, mit zahlreichen bis hanfkorngroßen blaßroten Knötchen bedeckt; zahlreiche Kratzeffekte und Blutbörkchen. Auch Hände in typischer Weise befallen.

In sämtlichen Fällen wurde der Harn der Patientinnen auf Hämatoporphyrin, zum Teil wiederholt, untersucht. (Medizinisch-Chem. Institut Prof. Dr. R. Zeynek.) Nur im Fall 3 konnten geringe Mengen von Hämatoporphyrin nachgewiesen werden, eine genauere quantitative Bestimmung konnte wegen der minimalen Menge nicht vorgenommen werden. In den anderen 7 Fällen wurde auch qualitativ kein Hämatoporphyrin gefunden.

Wenn wir auf Grund der bisher bekannten und unserer Fälle von Sommerprurigo eine Gegenüberstellung dieser Erkrankung und der Hydroa vacciniforme vornehmen, so ergibt sich folgendes Bild:

Hydroa vacciniforme.	Sommerprurigo.
1. Beginn in früher Jugend.	1. Beginn in späterem Alter.
2. Männliches Geschlecht bevorzugt.	2. Weibliches Geschlecht bevorzugt.
3. Primäre Efflorescenz kolliquative Blase.	3. Primäre Efflorescenz juckendes urticarielles Knötchen.
4. Ausgang in Narbe.	4. Restitutio ad integrum im Winter.
5. Häufig Jucken oder Brennen.	5. Stets intensiver Juckreiz.
6. Kein Scheuerungseffekt sichtbar.	6. Stets diffuse Lichenifikation infolge Scheuerns vorhanden.
7. Relativ häufig Hämatoporphyrin nachweisbar.	7. Kein Hämatoporphyrin nachgewiesen.

ad 1. Daß die Hydroa das Kindesalter bevorzugt, ist schon lange bekannt; nach der Zusammenstellung *Günthers* (71 Fälle) lag der Krankheitsbeginn in 30,9% innerhalb der ersten 3 Lebensjahre; in mindestens 78,8%, wahrscheinlich aber in 98%, trat die Erkrankung vor dem 14. Lebensjahre auf; im Gegensatz dazu steht das Verhalten der Sommerprurigo, die, wie unsere Fälle zeigen, auch erst im 31. bis 51. Lebensjahre auftreten kann; in 2 unserer 8 Fälle fällt der Beginn der Erkrankung in das 14. bzw. 19. Jahr. Das spätere Auftreten der Sommerprurigo könnte von denjenigen Untersuchern, die Hydroa vacciniforme und Sommerprurigo nur graduell unterscheiden, zur Erklärung der Verschiedenheit des klinischen Bildes herangezogen werden, etwa in

dem Sinne, daß die empfindliche kindliche Haut mit einem höheren Effekt (Blasenbildung) reagiere als die Haut des Erwachsenen. Diese Annahme reicht jedoch zur Aufklärung aller weiteren Unterschiede nicht aus. Vielmehr müßte der Altersunterschied daran denken lassen, daß es sich bei der Hydroa um eine angeborene, bei der Sommerprurigo um eine erworbene Überempfindlichkeit gegenüber einer äußeren Schädlichkeit handelt; in dieser Auffassung würde uns der Umstand bestärken, daß alle unsere Patientinnen (mit Ausnahme von Fall 3) der ländlichen Bevölkerung angehören und bei der von ihnen verrichteten Feldarbeit starken Sonnenbestrahlungen ausgesetzt waren; das familiäre Auftreten in Fall 7 und 8 mahnt jedoch zur Vorsicht bei der Entscheidung dieser Frage, denn es kann sich auch so verhalten, daß erst die berufsmäßige Beschäftigung im Sonnenlicht eine latente Überempfindlichkeit sichtbar werden ließ.

ad 2. Für die Hydroa vacciniforme ist die Bevorzugung des männlichen Geschlechtes von *Günther* mit 63,3% festgestellt worden; in neuester Zeit hat *Siemens* die Hydroa als recessiv-geschlechtsgebundene Dermatose aufgefaßt und gelangte bei der Bestimmung des zahlenmäßigen Verhältnisses im Befallensein des männlichen und weiblichen Geschlechtes sogar zum Verhältnis 10 ♂ : 1 ♀. Im Gegensatz hierzu finden wir bei der Sommerprurigo das weibliche Geschlecht auffallend bevorzugt; unsere Fälle betreffen ausschließlich Frauen. Ein Zusammenhang mit Pubertät, Klimakterium, Menstruation usw. ließ sich nicht feststellen.

ad 3. Der in der Primärefflorescenz gegebene Unterschied ist allen Untersuchern aufgefallen. *Kreibich* ist auf Grund desselben zu einer schärferen Trennung der beiden Erkrankungen gelangt und nahm nur einen pathogenetisch verwandten Prozeß beim Zustandekommen der Primärefflorescenzen beider Dermatosen an, indem er auch der kolliquativen Blase der Hydroa urticariellen Charakter zuschrieb, gestützt auf eigene Beobachtungen und auf einen Fall von *Scholz*, wo neben Blasen auch derbe Papeln von urticariell-erythematösem Charakter zur Beobachtung gelangten.

ad 5 und 6. Der Juckreiz bei der Sommerprurigo ist weitaus heftiger als bei der Hydroa, denn während bei dieser die eventuell zerkratzten Blasen in normaler Haut verstreut liegen, führt die Sommerprurigo infolge des Scheuerns zur sekundären Veränderung — diffuser Lichenifikation —, in welcher das primäre urticarielle Prurigoknötchen bald verschwindet; der in den Sommermonaten ständig andauernde Juckreiz wird durch Kratzen und Scheuern beantwortet und bedingt damit die Chronizität des Prozesses; nach *Kreibich* handelt es sich dabei um Kratzekzem und Lichenifikation.

ad 7. Durch den Nachweis des Hämatoporphyrins bei relativ vielen Fällen von Hydroa vacciniforme ist bei dieser Erkrankung mit großer

Wahrscheinlichkeit eine endogene Sensibilisierung für Licht durch einen fluorescierenden Stoff anzunehmen. Allerdings haben sich auch wesentliche Differenzen zwischen der Hydroa und der experimentellen Sensibilisationskrankheit nach Hämatoporphyrinverabreichung (*Hausmann*) ergeben; während bei der experimentellen Sensibilisierung die sichtbaren Strahlen des Spektrums die wirksamen sind, wird die Hydroa durch die unsichtbaren (ultravioletten) Strahlen ausgelöst; ein weiterer Unterschied besteht darin, daß die experimentelle Sensibilisierung zu einer diffusen Hautschädigung führt (Tierexperiment *Hausmann*, Selbstversuch *Meyer-Beetz*), während der Effekt bei der Hydroa ein multipler, punktförmiger ist (*Jesionek*).

Ferner gibt es Fälle, welche bei starker Hämatoporphyrinurie keine Lichtüberempfindlichkeit zeigen (z. B. akute Hämatoporphyrinurie und langdauernde Hämatoporphyrinurie bei Sulfonalintoxikation). Schließlich ist darauf hinzuweisen, daß es Lichtdermatosen gibt, die zwar mit starker Hämatoporphyrinurie einhergehen, deren Bild jedoch ein von der Hydroa durchaus verschiedenes ist; so beschrieb *Kreibich* einen derartigen Fall einer sklerodermieartigen Lichtdermatose. Die Verhältnisse liegen demnach nicht so einfach, als es bei oberflächlicher Betrachtung erscheinen könnte.

Arzt und *Hausmann* gelangten daher unter Berücksichtigung der zuerst angeführten Differenz nur zu folgendem Schlusse über die Rolle des Hämatoporphyrins bei der Hydroa: „In dieser Feststellung (Verschiedenheit der wirksamen Strahlenbezirke) liegt ein gewisses Bedenken gegen die Annahme eines Zusammenhanges zwischen Porphyrinurie und Lichtempfindlichkeit bei der Hydroa, vorausgesetzt, daß es sich um Fälle mit sicher nachgewiesener Ausscheidung von Porphyrin und Porphyrinogen handelt; doch ist es andererseits kaum wahrscheinlich, daß bei einer Krankheit, die zweifellos in irgendeiner Beziehung zur Belichtung steht, und bei der gleichzeitig ein Porphyrin, also ein Lichtkatalysator *κατ' ἐξοχήν* gebildet und ausgeschieden wird, nicht ein direkter Zusammenhang zwischen diesen beiden Faktoren bestehen sollte." Demnach könnten wir in der Hydroa den Effekt eines echten photodynamischen Prozesses erblicken, bei dessen Zustandekommen ein fluorescierender Stoff als Lichtkatalysator im Sinne eines Energieüberträgers dient; die *primäre* Lichtempfindlichkeit des Organismus könnte dabei als normal angenommen werden, und die Gewebsveränderungen wären der Ausdruck eines unter dem Einfluß des Lichtkatalysators qualitativ oder quantitativ abnormen Ablaufes des lichtbiologischen Prozesses. Bei der Sommerprurigo ist das gleichzeitige Bestehen einer Hämatoporphyrie bisher nicht bekannt; auch *Günther*, der die Sommerprurigo allerdings mit dem Eccema solare identifiziert, erwähnt nichts darüber. In unseren 8 Fällen konnte trotz wiederholter Unter-

suchung im Harn kein Hämatoporphyrin nachgewiesen werden; der spurweise Befund im Fall 3 ist nicht als positiv zu werten, da Spuren dieses Körpers auch im normalen Harn gefunden werden (*Garrod*, *Saillet*, *Fischer* u. a.); der negative Ausfall dieser Untersuchungen beweist nicht mit absoluter Sicherheit das Fehlen des Hämatoporphyrins bei der Sommerprurigo, da auch nur Ausscheidung von Porphyrinogen erfolgen kann, ferner nur Ausscheidung von Kotporphyrin; endlich kann zu einer Zeit, wo überhaupt kein Hämatoporphyrin ausgeschieden wird, der Organismus durch das in der Haut gebundene Hämatoporphyrin hoch sensibilisiert sein, wie der von *Perutz* mitgeteilte Fall von Hydroa vacciniforme beweist; aus unseren negativen Befunden soll daher nicht mit absoluter Sicherheit gegen eine ätiologische Verwandtschaft der beiden Erkrankungen geschlossen werden; wenn jedoch überhaupt ein Nachweis für dieselbe erbracht werden kann, wird dies am besten durch Auffindung eines optischen Sensibilisators auch bei der Sommerprurigo geschehen. Unsere in dieser Richtung angestellten Untersuchungen ergaben allerdings ein negatives Resultat.

Zusammenfassung.

Auf Grund des bisher vorliegenden Materials läßt sich nicht entscheiden, ob die Sommerprurigo eine Erkrankung eigener Art oder nur eine besondere Form der Hydroa darstellt; diese Entscheidung kann erst nach Erforschung der Pathogenese der Sommerprurigo mit Sicherheit getroffen werden. Die klinischen Unterschiede veranlassen dazu, von einer Vereinigung beider Erkrankungen abzusehen und den Zeitpunkt abzuwarten, bis diese Frage von pathogenetischen oder ätiologischen Gesichtspunkten aus gelöst werden kann; so lange wäre die Sommerprurigo in der Gruppe der Lichtdermatosen als selbständige Erkrankung zu führen.

Literatur.

Arzt und *Hausmann*, Strahlentherapie **11**. — *Berliner*, Monatsh. f. prakt. Dermatol. **11**. 1890. — *Günther*, Dermatol. Wochenschr. **68**. 1919. — *Hausmann*, Grundzüge der Lichtbiologie und Lichtpathologie. Urban & Schwarzenberg 1923. — *Hutchinson*, ref. nach *Berliner*. — *Jesionek*, Prakt. Ergebn. d. Haut- u. Geschlechtskrankh. **2**. — *Kreibich*, Wien. klin. Wochenschr. 1904, Nr. 24. — *Kreibich*, Wien. klin. Wochenschr. 1907, Nr. 42. — *Perutz*, Arch. f. Dermatol. u. Syphilis **124**. — *Siemens*, Arch. f. Dermatol. u. Syphilis **140**.

(Aus der Universitäts-Hautklinik Breslau [Direktor: Geh.-Rat Prof. *Jadassohn*].)

Über familiären Lichen ruber planus.

Von

Dr. Rudolf Spitzer,

ehem. Assistent der Klinik.

(Eingegangen am 20. November 1923.)

Der Mitteilung *Jadassohns* (1900) über 2 eigene und 10 aus der Literatur entnommene Beobachtungen folgte eine Reihe weiterer Veröffentlichungen, so daß *Galewsky* 1921 im ganzen 31 Fälle von familiärem L. r. p. zusammenstellen konnte (26 mal bei Blutsverwandten, 5 mal bei Ehegatten).

Nach ihm ermittelte *Kieß* noch folgende 8 Fälle in der Literatur: *Wende:* Mutter und 10 Monate alter Säugling; *Galewsky* (frühere Mitteilung): 2 Brüder; *Joseph:* Großmutter, Sohn, Enkel; *Liebenthal* (4); *Montgomery:* 2 Brüder.

Seitdem fand ich in der Literatur noch 2 Mitteilungen über L. r. bei ehelichem Zusammenleben. *Feldmann*: die Ehefrau erkrankte 8 Monate nach dem Gatten an L. r.; bei beiden war die Erkrankung insofern etwas ungewöhnlich, als die spärlichen Hautherde nur wenig Jucken verursachten, hingegen die Munderscheinungen störend im Vordergrund standen. Dabei Verteilung der Efflorescenzen und Verlauf bei beiden auffallend gleich. *Zinsser*: Die Freundin eines schon seit längerer Zeit mit L. r. behafteten Herrn erkrankte nach einer längeren gemeinsamen Reise gleichfalls an L. r. *Z.* erwähnt, daß bei seinem Material in 64% der L.-r.-Fälle Heredität vorliege.

Ferner *Bory:* Übertragung des L. r. der Mutter auf das Kind (durch Mücken?).

Ich habe Gelegenheit, über 4 weitere Beobachtungen von familiärem L. r. p. zu berichten.

I. (Poliklinik der Univ.-Hautklinik Breslau; vgl. *D. Fuchs*, Bresl. Derm. Verg. 15. IV. 20; Arch. f. Dermatol. u. Syphilis **133**, 45). Eine 35jähr. Frau und deren *Mutter* leiden schon seit längerer Zeit an L. r., der in beiden Fällen auf die varikösen Unterschenkel beschränkt ist.

II. (Privatpraxis *Jadassohn* in Breslau). 1896 diagnostizierte *Neißer* bei dem damals 28jähr. *Mann* einen L. r.: atypische Herde an beiden Handgelenken, am rechten Oberschenkel 5—6 starke Infiltrate, daneben ein typisches Knötchen; circinäre Herde am Scrotum.

1901 und 1904 wurde das Fortbestehen des L. r. p. festgestellt. 1920 zum ersten Male bei *Jadassohn. Auffallend stark verhornter* L. verrucosus am rechten Knie und circinäre Herde am Scrotum und an der Lippe.

Im August 1922 erkrankte die *Tochter* des Pat. nach Moorbädern an einem sehr stark juckenden disseminierten L. r. p.: Einzelne typische Herde; zum größten Teil *Obtusus*-Form, besonders stark Glutäalgegend befallen; am Oberschenkel ein sehr derber und infiltrierter *verhornter* Herd. Schleimhäute frei; aber an der Grenze von Haut und Lippenrot der Oberlippe seit Wochen ein z. T. *derb verhornter* Herd. Zur Zeit der Erkrankung der Tochter war der Vater von der Mutter geschieden und lebte seit Jahren ohne jeden Zusammenhang mit der Familie.

III. (Privatpraxis *Jadassohn* in Bern.) 6jähr. Knabe. 3. III. 13: Psoriasisähnliche Herdchen an Knie und Unterschenkeln. 1. IV. 13 deutlicher L. r. in typischen miliaren Herden, über den Beinen reichlicher, an Rumpf und Armen spärlicher. Ziemlich starke indolente Leisten- und Achseldrüsen. Schleimhäute frei. Unter innerlicher As-Therapie prompte Heilung.

14jähr. Mädchen, *Schwester* des vorigen: 15. IX. 16: Seit 14 Tagen typischer L. r. p. in miliaren Herden; z. T. gruppiert, z. T. konfluiert und psoriasiform an Rumpf und Beinen. Schleimhäute frei. Unter As zwar Rückbildung; da Pat. aber nur sehr unregelmäßig As nimmt, im April 17 noch kleine Herdchen. Sonst Familie o. B.

IV. (Eigene Privatpraxis.) 55jähr. Frau; seit 20 Jahren disseminierter chron. L. r. am ganzen Körper; seit mehreren Jahren juckende Herde am linken varikösen Unterschenkel; z. Z. ist dies die einzige Lokalisation. Schleimhäute frei. Im oberen Drittel des linken Unterschenkels flache Infiltrate mit nur mäßiger Verhornung, daneben einzelne typische Knötchen.

Der älteste der beiden *Söhne* — jetzt 37jährig — erstmalig auch vor ungefähr 20 Jahren L. r., lebte damals mit der Mutter zusammen. Durch As gut beeinflußt. Seitdem nur vereinzelte Knötchen. Seit April 23 trat, wie Pat. mit Bestimmtheit angibt, während einer 1 Woche lang täglich vom Masseur vorgenommenen *Massage* (wegen Fettleibigkeit) eine ganz auffallende *Verschlimmerung* auf, die zur Zeit der Konsultation — 19. VII. 23 — schon $^1/_4$ Jahr bestand und sich seitdem noch verstärkt hat. Typischer reichlicher disseminierter L. r. am ganzen Körper. Ein zweifelhafter Herd an der Wangenschleimhaut.

Der jüngere, jetzt 31jährige *Sohn* lebt bei der Mutter und arbeitet täglich mit dem erwähnten Bruder zusammen. Vor 16 Jahren — also erst nach seinen Angehörigen — zum ersten Male L. r. Heilung durch As und Röntgen. Inzwischen keinerlei Erscheinungen. Seit April 1923 — vgl. Krankengeschichte des Bruders — plötzlich Herd am Oberschenkel.

Befund: 17. V. 23. Zwei je 12 und 18 cm lange Streifen von *systematisiertem* L. r. p. am linken Oberschenkel; einzelne Herde an den Unterschenkeln. As nicht vertragen, daher Hg jodat. flavum. Nach 8 Tagen — 3mal täglich 0,02 — i. Sa. 0,48 g, trat plötzlich an den bisher noch nicht befallenen beiden Unterarmen ein aus miliaren Knötchen bestehender neuer Schub auf (!). Unter Röntgenbehandlung erheblicher Rückgang an Ober- und Unterschenkeln. Die — nicht bestrahlte — Aussaat an den Armen verschlimmert sich erheblich auch nach Aussetzen der internen Hg-Therapie.

Sonst keine Geschwister, Vater — verstorben — war angeblich frei von L. r.

Bei einer *kritischen Betrachtung* dieser Fälle ergeben sich folgende Gesichtspunkte:

Bei einer ganzen Reihe von Fällen von L. r. p. bei Blutsverwandten wird von den Autoren ausdrücklich betont, daß entweder der Zeitpunkt der Erkrankung bei den betreffenden Fällen sehr weit auseinanderlag (*Lustgarten, Nobl*) oder aber die befallenen Personen nicht zusammenlebten (*Jadassohn, Bettmann, Ledermann, Riecke, Hamacher*). Zur ersteren Gruppe gehört auch unser Fall III — Zwischenraum von 3 Jahren zwischen der Erkrankung der Geschwister —, zur zweiten: Fall II — Vater lebt seit Jahren von der Tochter getrennt —. Beide Umstände würden mehr für ein familiär-konstitutionelles Moment beim L. r. und gegen eine direkte Übertragung innerhalb der Familie sprechen. Doch ist namentlich auf das zeitliche Intervall in dieser

Hinsicht kein zu großes Gewicht zu legen, da in den Fällen von *Feldmann* und *Galewsky* auch bei Ehegatten, also bei eher für eine infektiöse Genese sprechenden Fällen, viele Monate bis ein Jahr Intervall beobachtet wurde (vgl. auch meine Beobachtungen bei Alopecia areata, Archiv f. Derm. u. Syph. **132**, 268).

Es gibt aber auch Fälle, in denen umgekehrt gerade das *zeitliche Zusammentreffen* der Erkrankung zweier Familienmitglieder bemerkenswert ist. So berichtet *Brocq*, daß eine Mutter, während sie ihre an L. r. erkrankte Tochter behandelte, einen L. r. am Handgelenk bekam; *Bory* vermutet in seinem Falle Übertragung von Mutter auf Kind durch Insektenstich; und unser Fall IV scheint gleichfalls hierher zu gehören: hier erkrankte der jüngere der beiden Söhne nach 16 jähriger Pause wieder an einem neuen Schub von L. r. gerade zu dem Zeitpunkt, als der spärliche chron. L. r. seines Bruders infolge der Massage zu einer akuten Verschlimmerung geweckt worden war. — Bei der Mutter in dieser Zeit keine Verschlimmerung des Leidens. — Bedenken wir, daß gerade das posttraumatische Entstehen des L. r. (Massage) von mancher Seite (*Jadassohn*, *Audry*) für die infektiöse Theorie verwertet wird, so können wir uns in diesem Falle vorstellen, daß der jüngere Bruder hier von dem älteren infiziert worden ist, wobei seine familiäre Disposition einen besonders günstigen Boden abgegeben haben kann. Und auch in jenen Fällen, in denen der L. r. die Familienmitglieder zu verschiedenen Zeiten und an verschiedenen Orten befällt, könnte man unter Umständen annehmen, das in der Umwelt vorkommende Virus des L. r. p. komme bei diesen familiär disponierten Menschen besonders leicht zum Haften. Gewiß liegen die Verhältnisse hier wenigstens teilweise ähnlich wie bei der Alopecia areata, wo ich diese Möglichkeiten besprochen habe.

Daß selbst bei *gemeinsamer familiärer* Disposition das individuelle Terrain für besondere Eigenarten im Einzelfalle von Bedeutung sein kann, zeigt Fall IV: Ausgesprochene *Systematisation* des L. r. bei dem einen Patienten, ohne daß die beiden anderen Fälle eine derartige Anordnung zeigten. Umgekehrt aber ist möglicherweise — immer die infektiöse Natur des L. r. vorausgesetzt — auch die Eigenart des Infektionserregers von Bedeutung. So sah *Feldmann* bei den beiden *Ehegatten* auffallend gleiche Verteilung der Herde und Entwicklung der Krankheit.

Und schließlich kann neben der *familiären Disposition* zum L. r. überhaupt auch das *Terrain* bei den Familienmitgliedern zu gleichen oder ähnlichen Krankheitsformen Anlaß geben. So *Bettmanns* Beobachtung von *perakutem* L. r. mit Drüsenschwellung, Milztumor, Prostration bei 2 nicht zusammenlebenden Brüdern und bei *Josephs* auffallend hypertrophischem L. r. in drei Generationen. In unserem Fall II waren bei Vater und Tochter ganz auffallend *verhornte* Herde vor-

handen, z. T. von der eigenartigen „Obtusus“-Form, obgleich ja gerade hier eine unmittelbare Übertragung kaum in Frage kam. Hierher gehört vielleicht auch die Lokalisation an den varikösen Unterschenkeln bei Fall I, die miliare und psoriasiforme Aussaat bei beiden Kindern in Fall III, während in Fall IV jeder der drei Fälle ein anderes Bild bot.

So läßt sich bei einer kritischen Betrachtung zusammenfassend sagen, daß auch das familiäre Vorkommen von L. r. p. für seine Auffassung als Infektionskrankheit zu verwerten ist. Das Auftreten bei Ehegatten spricht gewiß geradezu in diesem Sinne. Aber die Erkrankung von Blutsverwandten ist nach dem bisherigen Gesamtmaterial noch immer wesentlich häufiger (jetzt 39 Blutsverwandte und 7 Paare). Doch kann bei den Blutsverwandten natürlich, soweit sie zusammenleben, Terrain und Infektion gemeinsam wirken.

Wir haben also *ein* Moment, das für die Infektiosität gerade bei einer relativ so seltenen Krankheit, *eins*, das nicht dagegen spricht, sondern mit der Annahme der größeren Bedeutung des Terrains bei geringer Kontagiosität gut vereinbar ist.

Mit Rücksicht hierauf seien noch einige weitere Momente erwähnt, so die gelegentlich nach Arsen (organisch und anorganisch) beobachteten Herdreaktionen von L. r., die in ihrer Analogie zu den *Herd*reaktionen bei Lues, Tuberkulose, Lepra, Warzen gleichfalls für die infektiöse Natur des L. r. sprechen mögen (Therap. Halbmonatshefte 1921, Heft 4), ferner das *strich*förmige Auftreten wie bei den Warzen, das Auftreten einer *Primärplaque* vor weiterer allgemeiner Aussaat (vgl. Lues, evtl. Pityriasis rosea); die gelegentliche Bildung eines Lichen r. *corymbiformis* [Lues, Warzen, Trichophytie, vielleicht auch Psoriasis[1])]. Die Ähnlichkeit des L. r. mit der Syphilis ist, worauf schon *Neißer* aufmerksam machte, in der Tat auch sonst eine sehr auffallende. Ich will hier nur auf die *Verschiedenheiten* der Formen in den verschiedenen Körperregionen hinweisen, wobei auch die Ähnlichkeit von Lues und L. r. an diesen Körperstellen auffällt. Man kann sich bei beiden Krankheiten tatsächlich nicht des Eindrucks erwehren, als ob sich die Einflüsse der befallenen Gegend auf die Form bei ihnen besonders deutlich geltend machten. Die Polymorphie der Lues findet ihr Analogon in den verschiedenen Varietäten des Lichen ruber, z. B. L. r. verrucosus an den Unterschenkeln, L. r. circinatus an Lippen, Penis, Scrotum (vgl. hier besonders auch die große, mitunter bis zum Verwechseln gehende Ähnlichkeit mit den circinären Syphiliden dieser Region). — Diese doch auffallenden Ähnlichkeiten mit der Syphilis würden ein weiteres Moment für die Einreibung des L. r. in die Reihe der Infektionskrankheiten abgeben. Dazu käme auch noch die *spezifische Einwirkung* des Arsens und vielleicht auch des Hg beim Lichen ruber.

---

[1]) Aufgefallen ist *Jadassohn* die relative Häufigkeit des L. r. bei Dermatologen (er kennt aus eigener Erfahrung 7 Fälle). Man sollte darauf noch besonders achten.

Eine gewiß nicht geringe Bedeutung in der Erörterung der leider noch immer hypothetischen Ätiologie des L. r. haben in letzter Zeit die L.-r.-ähnlichen Salvarsanexantheme gewonnen. Mit der Annahme, daß der „idiopathische", wahrscheinlich infektiöse L. r. — ebenso wie manche andere Dermatosen — einen Doppelgänger unter den Toxikodermien hat (*Jadassohn*), schienen vor allem die L.-r.-ähnlichen Fälle von Kriegsmelanose in Übereinstimmung zu stehen.

Ob es noch andere Lichen-ruber-ähnliche Toxikodermien gibt, bleibt zu erforschen. Es ist wohl möglich, daß die Zahl der in unserem Sinne „echten" Lichen-ruber-Fälle durch solche Erkenntnis noch eingeschränkt wird. Aber auch wenn das der Fall sein sollte, so scheint uns damit doch der Standpunkt noch nicht fest genug begründet zu sein, den jüngst *Buschke* und *Sklarz* gerade mit Rücksicht auf die Lichen-ruber-ähnlichen Salvarsanexantheme zur Ätiologie des L. r. geäußert haben. Nach ihnen ist der L. r. lediglich eine Hautreaktion, im Sinne der französischen Dermatologen, eines zu L. r. disponierten Individuums, das die verschiedensten traumatischen, nervösen, chemischen und vielleicht auch infektiösen Reize mit einem L.-r.-Anfall beantwortet; dabei wirke der Reiz zuerst auf das vegetative Nervensystem und durch dieses erst auf die Haut ein. Hierzu seien noch einige aphoristische Bemerkungen gestattet. Daß konstitutionelle Momente, sei es im Organismus im allgemeinen, sei es in der Haut im speziellen, eine — aber auch nur *eine* — wesentliche Grundlage für Entstehen, Form und Verlauf der Dermatosen abgeben, ist ja schon seit langem erörtert worden (vgl. z. B. *Jadassohn*, Stoffwechselanomalien) und findet seinen Ausdruck gewiß auch in den von *Buschke* und *Sklarz* zitierten psoriasiformen und seborrhoischen Syphiliden. Daß sie auch beim L. r. eine Rolle spielen, hat oben bei der Feststellung der Wichtigkeit der — familiären — Disposition zum Haften der supponierten Lichen-ruber-Infektion volle Würdigung erfahren. So sind wir ja z. B. bei der Pityriasis versicolor gewöhnt, die Disposition als das Allerwesentlichste anzusehen, ohne deshalb den infektiösen Charakter zu bestreiten. Mit der Ansicht aber, daß Konstitution alles, Art des Reizes aber, oder Art des Infektionserregers nichts zu bedeuten hätten — der L. r. kann nach *Buschke* und *Sklarz* vielleicht auch durch die verschiedensten Infekte zustande kommen (vgl. *Samberger*: Psoriasis) —, würden wir zur Leugnung jeder Spezifität der Erreger kommen. In Wirklichkeit gibt es jedoch nicht nur höchstgradige Spezifität des Erregers auf der einen, höchste Disposition auf der anderen Seite, sondern diese Momente bestimmen in mannigfachster Abstufung und Kombination Auftreten und Eigenart der Infektionskrankheiten. Es verhält sich der L. r. p. diesbezüglich vielleicht ganz ähnlich, wie dies *Jadassohn* erst jüngst für die parenchymatöse Nervenlues ausgesprochen hat: Sowohl spezielle

Eigentümlichkeiten des Terrains als solche des Erregers sind für die Erkrankung überhaupt und für die Besonderheiten des Krankheitsbildes heranzuziehen — nicht das eine *oder* das andere. Es ergibt sich daher für uns die Frage: sind die von *Buschke* und *Sklarz* zur Begründung ihrer Anschauung herangezogenen äußeren Reizwirkungen beim L. r. mit seiner supponierten infektiösen Natur zu vereinbaren? Sind insbesondere derartige Reize auch bei sicheren anderen Infektionskrankheiten als wirksam anzusehen?

Zuvor nur wenige Worte zu dem Nach- oder Nebeneinander von *neurodermitis-* und *ekzemähnlichen Plaques* mit Lichen ruber — nach den genannten Autoren ein Zeichen einer allgemeinen lichenoiden Disposition. Ich will hier die Frage der Beziehungen des L. r. und des L. Vidal nicht erörtern. *Dind* geht bekanntlich so weit, beide identifizieren zu wollen. Nun sind sie aber doch in der außerordentlich überwiegenden Mehrzahl der Fälle klinisch streng geschieden, und oft gestattet der — bei beiden sehr verschiedene — histologische Befund ohne weiteres die klinisch nicht sichere Entscheidung. Dazu kommt die Diagnose ex juvantibus resp. ex non juvantibus (As beim L. Vidal meist ganz wirkungslos). Es gibt auch Fälle, in denen ein atypischer, dem L. Vidal zum Verwechseln ähnlicher L. ruber sich histologisch und durch die As-Therapie (selbst mit lokaler Reaktion) als L. ruber entpuppt — und endlich ist natürlich auch eine zufällige Koinzidenz möglich.

Ferner kann hier auch auf die Atypien bei anderen Infektionskrankheiten hingewiesen werden — z. B. auf ekzematiforme Plaques bei Lues. In der Sitzung der Schles. Dermat. Ges. am 5. II. 23 (Zentralbl. f. Haut- u. Geschlechtskrankh. 9, 7) wurde besonders bei salvarsanresistenten Luesfällen das Auftreten derartiger ekzemartiger Efflorescenzen, die lange Zeit nicht diagnostiziert, vielmehr für Salvarsan-Dermatitiden gehalten wurden, betont. Ich selbst kenne einen analogen Fall ganz atypischer ekzemartiger Syphilide bei Bismuthresistenz neben typischen Papeln. Hier bestimmte eben die Eigenart des Organismus bzw. der speziellen Gegend und wohl auch des Erregers das abweichende klinische Bild.

Besonderes Gewicht wird auf die Entstehung des L. r. p. durch Traumen gelegt. Bezüglich der rein mechanischen äußeren *Traumen* sei nur an ihre provozierende Wirkung bei Gummen und sonstiger chirurgischer Lues und Tuberkulose hingewiesen (vgl. auch Lokalisation sekundär luetischer Papeln an Tätowierungen). *Nervöse* Erregungen und *psychische* Beeinflussungen sprechen auch bei Ausbrüchen sicherer Infektionskrankheiten mit, so bei dem Zusammentreffen und auch Abwechseln von Herpeseruptionen mit den Zyklen beim manisch-depressiven Irresein (vgl. auch die Suggestionstherapie der Warzen). Die äußere Reizung des L. r. p. durch vorhergehende *Sonnenbestrahlung*

auf der gebräunten Haut findet ihr Analogon in der Provokation planer juveniler Warzen im sonngebräunten Halsausschnitt (vgl. *Mack*, zit. bei *Jadassohn*, „Die benignen Epitheliome") oder auch in der Umstimmung der Haut durch vorausgehende Krankheiten beim Lupus postexanthematicus, bei dem *Lewandowsky* neben den bekannten allgemeinen Immunitätsvorgängen eine besondere Vorbereitung des Terrains der Haut zur Erklärung für notwendig hält.

Körperliche *Anstrengungen* und „*Erkältungen*" spielen in der Anamnese aller möglichen Infektionskrankheiten eine Rolle, da sie an sich sehr häufig sind. Gewiß können sie eine Herabsetzung der Widerstandsfähigkeit gegen im Körper vorhandene und gegen von außen eindringende Erreger bedingen.

Stoffwechselstörungen (z. B. Diabetes) scheinen wie den Verlauf der Lungentuberkulose so auch manchmal den der Lues zu bestimmen. Wenngleich ein allgemeiner sicherer Einfluß anderer Infektionskrankheiten oder Stoffwechselstörungen nicht nachweisbar ist, kommt er doch im Einzelfalle zweifellos gar nicht so selten vor (*Buschke*, Syphilis in *Rieckes* Lehrbuch). In jüngster Zeit hat *Meska* besonders auf das Fehlen der Vitamine in der Nahrung als wichtigen disponierenden Faktor bei den *parasitären* Dermatosen hingewiesen — speziell betont er die Rolle der *Avitaminose* bei der Scabies-Epidemie im Triestingtal und der Mikrosporie-Epidemie in Berlin. Es bezweckte diese Aufstellung nicht nur eine Gegenüberstellung der einzelnen Noxen in ihrer Wirkung beim L. r. und den anderen Infektionskrankheiten, sondern überhaupt einen Hinweis auf die tatsächlich große Zahl und Verschiedenartigkeit der Reize, die im einzelnen Falle, z. B. bei der Syphilis, ihre Wirkung ausüben können. Diese Vielartigkeit der Reize kann auch beim L. r. kein Argument gegen seine infektiöse Natur sein. Zudem spielen doch derartige Reize überhaupt in der Ätiologie des L. r. eine recht geringe Rolle — in der großen Mehrzahl der Fälle lassen sie sich bei seinem Entstehen nicht nachweisen.

Literatur.

Audry, Bull. de la soc. franç. de dermatol. **30**, 50 (Ref.: Zentralbl. f. Haut- u. Geschlechtskrankh. **9**, 302). — *Bory*, Presse méd. **31**, 728. — *Buschke* und *Sklarz*, Dermatol. Wochenschr. **76**, 517 u. 540. — *Dind*, Ann. de dermatol. et de syphiligr. 1920, 273, 321. — *Feldmann*, Arch. of dermatol. a. syphilol. **5**, 584. — *Jadassohn*, Dermatol. Wochenschr. **76**, 261; Int. Med. Kongreß London 1913. Arch. f. Dermatol. u. Syphilis **117**, 577. Benigne Epitheliome. — *Kieß*, Dermatol. Zeitschr. **33**, 140. — *Meska*, Bratislavské lekárske listy **2**, 293 (Ref. Zentralbl. f. Haut- u. Geschlechtskrankh., **10**, 34). — *Neißer*, Hautkrankheiten (Ebstein-Schwalbe), S. 522. — *Zinsser*, Köln. derm. Ges. 26. I. 1923 (Ref.: Zentralbl. f. Haut- u. Geschlechtskrankh. **8**, 326). — Weitere Arbeiten über famil. L. r. bei *Kieß*, *Buschke-Sklarz*.

Über Reaktionsfähigkeit der Haut mit besonderer Berücksichtigung der percutanen Tuberkulinreaktion.

Die Analyse der Moroschen Salbenreaktion[1]).

Von

Dozent Dr. **Alfred Perutz** (Wien)

und

Dr. **Hans Kaiser** (Bad Hall).

(Aus der II. Abteilung für Geschlechts- und Hautkrankheiten des Allgemeinen Krankenhauses in Wien [Vorstand: Hofrat Prof. Dr. *S. Ehrmann*].)

(Eingegangen am 26. November 1923.)

Zum Nachweis der tuberkulösen Infektion des Organismus wurden nach den grundlegenden Arbeiten von *Pirquet* und *Schick* zahlreiche biologische Modifikationen der Tuberkulinreaktion angegeben und klinisch mit mehr oder minder günstigem Erfolge verwertet. So wurden außer der Komplementbindungsreaktion die Conjunctivalreaktion nach *Wolff-Eisner* und *Calmette*, die Percutanreaktion von *Moro*, die Intradermoreaktion von *Mantoux*, die Reaktion von *Ponndorf*, die Eigenharnreaktion von *Wildbolz*, die Schmirgelpapierreaktion nach *Feer* u. a. angegeben. *Unna*, der zu therapeutischen Zwecken für den Lupus vulgaris eine Tuberkulinseife empfahl, sah, daß die damit behandelte Haut stärker reagiere als die gesunde. Von älteren Einreibungsreaktionen erwähnen wir hier die von *Lignières*, der an der rasierten Haut konzentriertes Tuberkulin einrieb, und die von *Lautier*, der mit Tuberkulinlösung (1%) getränkte Wattebäuschchen durch 40 Stunden auf die Haut fixierte und die bei Tuberkulösen eine umschriebene entzündliche Schwellung an der Applikationsstelle auftreten sahen. Diese Reaktionen zeigen eine gewisse verwandtschaftliche Beziehung zu der von *Moro* angegebenen percutanen Salbenreaktion und zur Methode von *Winkler*, der an der *Riehl*schen Klinik in Wien Tuberkulin elektrolytisch in die Haut einführte. Für die Dermatologie ist die Einführung der percutanen Salbenreaktion nach *Moro* von besonderem Werte, weil sie leicht ohne Schädigung des Integumentes zu machen ist und gestattet, auf die Natur der vorliegenden Erkrankung gewisse Schlüsse zu ziehen.

Über das Wesen und die Bedeutung der Moro-Reaktion liegen eine Reihe von Arbeiten vor, deren wesentliche neuere hier kurz angeführt sein sollen. *Moro*, *Curschmann* und *Prausnitz* sind der Ansicht, daß der Ausfall der Moro- und Pirquet-Reaktion gleich zu werten sind. *Prausnitz* weist auch darauf hin, daß die Salbenreaktion Infektionen mit bovinem Typus aufdeckt. *Diehl*, der mit der *Merck*schen Morosalbe günstige Resultate erzielte, macht auf die evtl. Verunreinigungen der Salbe mit bovinem Tuberkulin aufmerksam und schlägt vor, die definitive Ablesung nicht vor zweimal 24 Stunden vorzunehmen, da man mit dem Moroschen

[1]) Aus äußeren Gründen mußte von der Wiedergabe der histologischen Bilder Abstand genommen werden.

Tuberkulin manchmal unspezifische Reizreaktionen erhalten kann, die aber spätestens in 30 Stunden abgeklungen sind. *Peyrer* glaubt auf Grund eigener Beobachtungen sagen zu können, daß der Ausfall der Pirquetschen und der Moro-Reaktion gewissen jahreszeitlichen Schwankungen unterworfen ist, derart, daß beide Reaktionen in der Zeit vom August bis November weniger deutlich ausfallen.

Was die positive Moro-Reaktion anlangt, so gehen die Meinungen der untersuchenden Autoren in bezug auf ihre Deutung auseinander. Während z. B. *Winkler* annimmt, daß die Moro-Reaktion nur als entzündliche Affektion zu deuten ist, meint *Wolff-Eisner*, daß die Salbenreaktion durch eine Follikelläsion zustande kommt. *Nobl* hält die Moro-Reaktion für einen Lichen scrophulosorum, ebenso auch *Wolff-Eisner*, während sie *Klingmüller* als Sichtbarwerden eines latenten Lichen scrophulosorum deutet. *Tschilin Karian* ist auf Grund seiner Untersuchungen, die er an der *Ziele*rschen Klinik in Würzburg durchgeführt hat, der Ansicht, daß die Moro-Reaktion zwar eine klinische Ähnlichkeit mit dem Lichen scrophulosorum aufweist, doch sollen sich histologisch Unterschiede ergeben, die auf die verschiedene Ätiologie dieser Erscheinungen hinweisen.

Die Untersuchungen, mit denen wir uns befaßten und über die wir im nachfolgenden berichten, hatten nicht so sehr den Zweck, die klinische Brauchbarkeit der Salbenreaktion für die Dermatologie festzustellen — *Ehrmann* hat darüber schon Mitteilung gemacht —, als vielmehr eine Analyse derselben zu geben. An einigen hundert Fällen der Abteilung unseres ehemaligen Chefs, des Herrn Prof. *Ehrmann*, wurde diese Reaktion immer in gleicher Weise durchgeführt. Wir rieben an einer umschriebenen Stelle der Bauchhaut die 50 proz. Tuberkulin-Lanolin-Salbe mit dem Finger der rechten Hand ein, während an der korrespondierenden Stelle der anderen Seite die Kontrollsalbe mit der linken Hand appliziert wurde. Wir legten Wert darauf, beide Einreibungen gleichzeitig mit derselben Intensität und mit verschiedenen Händen und Fingern vorzunehmen, um die durch Äußerlichkeiten bedingten Fehlerquellen möglichst auszuschalten. *Zieler* macht ja bekanntlich *Sorgo* den Einwand, daß seine unspezifischen Resultate durch mit Tuberkulin verunreinigten Injektionsspritzen zustande gekommen sind.

Die Fälle, über die wir nun ausführlich berichten werden, zeigten irgendein atypisches Verhalten, welches uns veranlaßte, die Reaktion weiter zu verfolgen und ihren Ausfall zu analysieren. In einer Reihe von Fällen machten wir Probeexcisionen und histologische Untersuchungen, um die Histologie der Salbenreaktion und ihr Verhältnis zum Lichen scrophulosorum einerseits und zu anderen Tuberkuliden andererseits festzustellen.

Wir haben 14 Fälle histologisch untersucht. Im wesentlichen decken sich unsere Befunde mit den aus der Literatur bereits bekannten Ergebnissen anderer Autoren (*Nobl* und *Tschilin Karian*). Ohne auf spezielle Einzelheiten eingehen zu wollen, die wir als hinlänglich erörtert bekannt voraussetzen, können wir resümierend unsere Befunde folgendermaßen formulieren;

Je nach der Stärke der Reaktion und nach dem Alter derselben ergeben sich Bilder, die sich im wesentlichen nur *quantitativ* voneinander unterscheiden. So können bei einem Falle proliferative Prozesse (tuberkuloides Gewebe) das histologische Bild beherrschen, während bei anderen Patienten die irritativen Erscheinungen (Hyperämie und un-

spezifische Zellinfiltration) im Vordergrunde stehen. Es finden sich also verschiedene Grade der Para- und Hyperkeratose, ödematöse Durchtränkung des Papillarkörpers, der Epidermis und der tieferen Cutisschicht, streifenförmige Infiltration vorwiegend in der Cutis und Papillarschicht, die sich bis zu herdförmiger Infiltration steigern kann, Erscheinungen, die sich vorwiegend perivasculär und perifollikulär abspielen. Bei besonders starken Reaktionen sieht man eine mächtige Infiltration um die Haarbälge zwischen Musculus arrector pili und dem zugehörigen Haarbalg. Diese Infiltration baut sich im ersteren Falle aus lymphoiden und mäßigen epitheloiden sowie vereinzelten Riesenzellen vom *Langhans*schen Typus auf und läßt zuweilen typischen Knötchenbau erkennen.

In den noch näher zu beschreibenden Fällen konnten wir folgende Befunde erheben:

Bei einem an Lupus vulgaris erkrankten Pat. (Mozozak) wurde 3 Wochen nach Anstellung der Moro-Reaktion die Probeexcision vorgenommen. Auch in diesem Falle sieht man eine namentlich an den Follikelmündungen stärker auftretende Hyperkeratose, ödematöse Durchtränkung des Papillarkörpers und reichliche Infiltration desselben sowie der tieferen Schichten der Cutis. Auffallend dabei ist die deutliche subepitheliale Knötchenbildung, die bis in die Schweißdrüsenschicht reicht und die höherliegenden Schweißdrüsen umgreift. Darin sieht man zahlreiche, zentral gelegene Riesenzellen; Epitheloidzellen sind spärlich vorhanden, dagegen reichlich lymphoide Elemente.

Von dem folgenden Fall unterscheidet sich dieser dadurch, daß die Herde tuberkuloiden Gewebes zu großen Verbänden konfluieren, ähnlich wie beim Lupus vulgaris (subepitheliale Knötchen), und daß hier stellenweise ein deutlicher Leukocytenwall vorhanden ist. Man gewinnt aus diesem Bilde den Eindruck, daß hier die Reaktion den histologischen Bau des Lupus vulgaris nachgeahmt hat. Wir sind der Meinung, daß man solche Bilder auch noch in anderen Fällen antreffen müßte, wenn man nur den richtigen Zeitpunkt zur Excision wählt, in welchem sich die Reaktion gerade in ihrem ausgeprägtesten Bilde findet.

Bei einem zweiten Falle (Gärtner), bei dem es sich um ein Erythema induratum *Bazin* handelt, konnten wir folgenden Befund erheben (die Einreibung mit der Alttuberkulinsalbe wurde wie bei allen Fällen an der Bauchhaut vorgenommen): Die histologische Untersuchung der Excision, die 3 Tage nach der Reaktion vorgenommen wurde und die makroskopisch deutlich positiv war (ca. kindshandtellergroßer Herd aus dicht gedrängten Knötchen bestehend, auf stark entzündlicher Basis), ergab: An der Grenze von Cutis und Subcutis, im Fettgewebe, ferner innerhalb und unterhalb der Schweißdrüsenschicht, häufig Schweißdrüsen in sich einschließend, sind gut begrenzte Herde von epitheloiden Zellen und Lymphocyten entstanden, zugleich sind sie aber auch im Papillarkörper und perifollikulär in der Cutis, so daß man das Bild etwa eines oberflächlich gelegenen Erythema induratum *Bazin*, das noch nicht voll zur Entwicklung gelangt ist oder, besser gesagt, einer Aknitis bzw. eines Sarkoids *Darier-Roussy* vor sich zu haben glaubt. Auffallend ist die Spongiose der ganzen Epidermis, Lückenbildung der Epidermis und angrenzenden Cutisschichten unter Bildung eines Systems kleinster Höhlen, die durch ein feines Gerüstwerk voneinander getrennt sind, die oberhalb der Knötchen des Papillarkörpers bei gleichzeitiger Einwanderung von Leukocyten in die unteren Epidermisschichten sichtbar ist.

Bei einem zweiten Falle von Erythema induratum *Bazin* (Weidl), bei welchem die Excision ungefähr im selben Zeitpunkte vorgenommen wurde, waren die oben beschriebenen Veränderungen nicht vorhanden. Man findet wohl eine dichte Infiltration des Papillarkörpers und der tiefen Schichten der Cutis, die deutlich perivasculär oder um die Schweißdrüsen angeordnet ist und welche aus reichlichen Epitheloidzellen und Lymphoidzellen besteht. Hier fehlen vor allem die knotenförmigen Infiltrate im Fettgewebe, die uns im vorigen Falle beachtenswert erschienen und auf Grund welcher wir die Beziehungen zum Erythema induratum *Bazin* bzw. zur Aknitis oder zum Sarkoid *Darier-Roussy* zu ersehen glaubten.

Bei einem Kontrollfall (Mohap), der keinerlei Hauterscheinungen zeigte, wohl aber eine nicht floride Apicitis mit schwach positiver Pirquet-Reaktion hatte und wegen einer akuten Gonorrhöe mit Epididymitis im Spital lag, entwickelte sich während seines Krankenhausaufenthaltes eine Sklerose am Penis und Exanthem. Bei Ausführung der Moro-Reaktion waren keine Hauterscheinungen (auch von der Lues nicht) vorhanden. Die Salbeneinreibung war deutlich positiv. Erst nach erfolgter Excision entwickelte sich ein makulöses Syphilid. Das histologische Bild der Reaktion war folgendes: Abflachen des Papillarkörpers und ödematöse Durchtränkung, streifenförmige Infiltration der Cutis, mächtige Infiltration um den Follikelapparat, die sich vor allem im Winkel zwischen Arrector pili und Haarbalg abspielt. Das Infiltrat baut sich aus rein lymphocytären Elementen auf.

Ein interessantes Bild ergibt der Fall eines Pat. (Detki), der wegen eines Lupus erythematosus in Behandlung stand. Hier ergab sowohl die Moro-Salben-Reaktion als auch die *Kontrolle mit Lanolin* allein einen deutlichen positiven Ausfall der Reaktion. Während man im histologischen Bilde der Mororeaktion Veränderungen findet, die sich vorwiegend im Papillarkörper abspielen und hauptsächlich aus perivasculären Infiltraten bestehen, Lymphoid- und Epitheloidzellen findet, sieht man in der Kontrolle neben Veränderungen der vorher beschriebenen Art deutliche perifollikuläre Infiltrate von ganz besonderer Intensität, die dicht im Winkel zwischen Musculus arrector pili und Haarbalg angeordnet sind, die aber hauptsächlich aus lymphocytären Elementen bestehen, so daß wir auf eine spezifische Affektion histologisch nicht schließen konnten.

Anschließend an diesen Fall sind wir in der Lage, über 2 weitere Fälle von Lupus erythematosus und über 3 andere Pat. zu berichten, bei welchen sowohl die Tuberkulinsalbe als auch die Kontrollsalbe positive Resultate ergaben. Allerdings waren in der Intensität der Moro-Reaktion und in der Kontrollreaktion makroskopische Unterschiede. Während auf die Moro-Salbe dicht aneinandergereihte follikuläre Knötchen auftraten, waren an der Kontrollstelle die Knötchen nicht so dicht und nicht so zahlreich angeordnet. In ihrem morphologischen Aufbau war kein Unterschied zu sehen. Von einer Biopsie mußten wir leider Abstand nehmen.

Bei der Untersuchung der unspezifischen positiven Moro-Reaktion haben wir mikroskopisch gefunden, daß das anatomische Substrat dieser unspezifischen Reaktion sich wesentlich von der spezifischen Reaktion unterscheidet, derart, daß man zum Resultate kommen muß, daß sich die beiden Reaktionen trotz weitgehender klinischer Ähnlichkeit wesentlich voneinander unterscheiden. Denn während die spezifische positive Moro-Reaktion im histologischen Bilde so ziemlich alle Elemente eines tuberkuloiden Aufbaues erkennen läßt, zeigt die unspezifische positive Moro-Reaktion nur Zeichen einer banalen Entzündung, bei welcher die spezifischen Elemente (Riesenzellen, Epitheloidzellen) fehlen. Sowohl bezüglich Intensität als auch Ausdehnung und Dauer unterscheiden

sich beide — spezifische und unspezifische Reaktion — makroskopisch zuweilen kaum voneinander; *wir müssen daher die Forderung stellen, in einzelnen Fällen eine positive Moro-Reaktion erst durch Biopsie zu verifizieren* und sie erst dann als positiv zu bezeichnen, wenn *wirklich histologisch ein tuberkulöser Bau besteht.*

Beim Verfolgen dieser drei merkwürdigen Reaktionen auf einfache Lanolineinreibung gingen wir daran, eine Analyse dieser Erscheinungen aufzustellen. Von der Überlegung ausgehend, daß es sich entweder um eine mechanische oder chemische Schädigung handeln könnte, untersuchten wir das Verhalten der Haut von Patienten, die bereits auf Moro-Salbe positiv reagiert hatten, gegenüber verschiedenen Reagenzien.

Um das mechanische Moment zu prüfen, stellten wir uns eine Salbe her, deren Grundlage Lanolin war und die 50% chemisch reinen sterilen Quarzsand enthielt. Mit dieser Salbe wurden 6 Versuche angestellt, 5 waren negativ, 1 Pat., und zwar Fall Mohap, der Lues hatte, war schwach positiv.

Name	Diagnose	Quarzsandsalbe	Moro-Salbe
Kerbler	Sklerose	—	+++
Mohap	Lues	+	+++
Tipotsch	Tb. colliquativa	—	+++
Foltin	Lupus vulgaris	—	+++
Seitz	Lupus erythemat.	—	+++
Schimani	Lupus vulgaris	—	+++

Aus dieser Versuchsreihe ergibt sich, daß für das Zustandekommen der Reaktion das mechanische Moment, d. i. die Intensität der Einreibung an und für sich und die durch Fremdkörper bedingte Reizung *auch eine gewisse Rolle* zu spielen vermag.

Anders verhält es sich mit der chemischen Komponente. Für diese kommen zwei Substanzen in Betracht: Fett und Eiweiß im weitesten Sinne. Um den Einfluß der Fettkomponente zu studieren, benutzten wir 1. die Lanolinsalbenkontrolle, 2. stellten wir uns eine Salbe her, die in Ermangelung von Tuberkelbacillenfett aus Nastin-Deycke hergestellt war. Die Salbe enthielt Nastin und Lanolin zu gleichen Teilen.

Name	Diagnose	Nastin	Moro
Mohap	Lues	—	+++
Schimani	Lupus vulgaris	—	+++
Marausch	Lupus vulgaris	—	++++
Foltin	Lupus vulgaris	—	+++
Seitz	Lupus erythematosus . .	—	+++
Roith	Lupus vulgaris	—	—
Wunderle	Lupus erythematosus . .	—	—
Kuno	Tb. colliquativa	—	—

Bei diesen Versuchen war kein einziger Fall positiv reagierend.

Name	Diagnose	Lanolinsalbe	Moro	Vaselin
Detki	Lupus erythematosus .	+++	+++	0
Hofmann	Lupus eryth. + Lues .	++	+++	0
X.	Lupus eryth.	++	+++	0
Marausch	Lupus vulgaris	+++	++++	—
Blümel	Acne conglobata . . .	+++	++++	—

In dieser Tabelle führen wir die auf Lanolinsalbe positiv reagierenden Fälle an, ohne prozentuelle Berechnung anzugeben und ohne bindende Schlüsse daraus zu ziehen. Es ist ganz auffallend, daß eine ganze Reihe von Fällen auf die Lanolinsalbeneinreibung mit Knötchenbildung reagierte. Die Fettkomponente als Ursache dieser merkwürdigen Erscheinung anzunehmen, müssen wir auf Grund der vorher angeführten Versuche ausschalten, da wir, abgesehen von der Nastin-Probe, bei zwei Patienten, die mit der Lanolinsalbe stark reagierten, auf Vaselineinreibung keine Reaktion sahen. Wir meinten ursprünglich, daß das im Lanolin enthaltene Kolloid Cholesterin die Ursache dafür sein könnte. Nun haben wir dieselben 2 Fälle mit einer kolloidales Silber enthaltenden Salbe (Hycarcoll) nachuntersucht und erhielten auch hier keine positive Reaktion. Nun wissen wir aus den Untersuchungen von *Popoff* und *Konsulow*, daß in Fetten und Ölen chemisch Eiweiß nicht nachweisbar ist, wohl aber biologisch mit Hilfe der Präcipitationsreaktion. Wir müssen also annehmen, daß im Lanolin Spuren von Eiweißkörpern vorhanden sind, die bei Individuen, die besonders empfindlich gegen Eiweiß sind, genügen, um eine positive Reaktion auszulösen. Ähnliches wurde schon von einem von uns (*Perutz*) beobachtet, wo bei einem Patienten mit Lupus erythematosus acutus, der auf Kollargol mit Fieber stark reagierte, diese Überempfindlichkeit auf Eiweiß, das im Kollargol in Spuren als Schutzkolloid vorhanden ist, zurückgeführt wurde. Es muß also der positive Ausfall der Kontrollreaktion auf das im Lanolin enthaltene Eiweiß zurückgeführt werden.

Zur Erforschung der Eiweißkomponente haben wir zwei Typen von Eiweißkörpern untersucht: 1. normales Serumeiweiß, 2. Antitoxineiweiß. Für ersteres verwendeten wir Pferdeserum, für das zweite Diphtherieantitoxin.

Name	Diagnose	Pferdeserum	Moro-Salbe
Kerbler	Lues	+	+++
Mohap	Lues	+++	+++
Marausch	Lupus vulgaris	+++	++++
Tiposch	Tb. colliquativa	—	+++
Foltin	Lupus vulgaris	—	+++
Seitz	Lupus erythematosus . .	—	+++
Wunderle	Lupus erythematosus . .	+	—
Rudni	Lupus vulgaris	++	+++
Blümel	Acne conglobata	+++	++++

Aus dieser Tabelle ergibt sich, daß von 8 untersuchten Fällen 5 positiv reagierten, ein Ergebnis, das immerhin darauf hinzudeuten scheint, daß *die unspezifische Eiweißkomponente einen wesentlichen Faktor für das Zustandekommen einer scheinbar spezifischen Reaktion abgibt.*

Name	Diagnose	Diphtherieserum	Moro-Salbe
Kerbler	Lues	—	+++
Mohap	Lues	+	+++
Marausch	Lupus vulgaris . . .	—	++++
Foltin	Lupus vulgaris . . .	—	+++
Seitz	Lupus erythematosus	++	+++
Schimani	Lupus vulgaris . . .	+++	+++
Rudni	Lupus vulgaris . . .	+++	+++
Roith	Lupus vulgaris . . .	—	—
Kuno	Tb. colliquativa . .	—	—

Aus obiger Versuchsreihe ersieht man eine ziemliche Anzahl positiver Reaktionen, die uns wiederum darauf hinweisen, *daß die unspezifische Eiweißkomponente, gleichgültig ob Normalserum oder Antitoxineiweiß, imstande ist, eine scheinbar spezifische Reaktion vorzutäuschen.* Über die Gesamtversuche orientiert folgende Tabelle:

Name	Diagnose	Moro-salbe	Lanolin-salbe	Pferde-serum	Diphthe-rieserum	Nastin	Quarz-sand	WaR.	An-merkung
Kerbler	Lues I . . .	+++	—	+	—	0	—	—	
Mohap	Lues . . .	+++	—	+++	+	—	+	+	Pir-quet +
Marausch	Lupus vulg. .	++++	++	+++	—	—	0	0	
Tiposch	Tb. colliqu. .	+++	—	—	0	0	—	0	
Faltin	Lupus vulg. .	+++	—	—	—	—	—	0	
Seitz	Lupus eryth.	+++	—	—	++	—	—	0	
Schimani	Lupus vulg. .	+++	—	0	+++	0	—	0	
Roith	Lupus vulg. .	—	—	0	—	—	0	0	
Rudni	Lupus vulg. .	+++	—	++	+++	0	0	0	
Wunderle	Lupus eryth.	—	—	+	0	—	0	0	
Kuno	Tb. colliqu.	—	—	0	—	—	0	0	
Detki	Lupus eryth.	++++	+++	0	0	0	0	0	
Hofmann	Lupus eryth. + Lues	+++	++	0	0	0	0	+	
Koh.	Lupus eryth.	+++	+++	—	+++	0	0	0	
Blümel	Acne congl. .	++++	+++	+++	0	0	0	0	Ponn-dorf +

Wir wollen uns auf die Frage der klinischen Brauchbarkeit der Moro-Reaktion nicht einlassen, sie ist, wie früher bereits erwähnt, in der Literatur hinlänglich erörtert, wir wollen nur feststellen, daß sie für die Dermatologie eine brauchbare Bereicherung der klinischen

Untersuchungsmethoden darstellt. Auf ihre Spezifizität kommen wir noch später zurück.

Wenn wir unsere Untersuchungsergebnisse zusammenfassen, so können wir folgendes feststellen:

Aus dem uns zur Verfügung gestellten Untersuchungsmaterial haben wir nur ganz spezielle Fälle zwecks genauerer Analyse herausgegriffen und fanden, daß die Moro-Reaktion nicht immer bei Hauttuberkulose positiv ausfallen muß, andererseits finden wir positive Befunde bei Fällen, an denen klinisch keine Anhaltspunkte für Tuberkulose überhaupt vorhanden waren. Bei den Tuberkuliden sahen wir sehr häufig positive Moro-Reaktionen.

Was den Lupus erythematosus anlangt, so geht die Meinung der meisten Autoren (*Ehrmann*, *Ehrmann* und *Reines*, *Ehrmann* und *Falkenstein*, *Polland*, *Kyrle*, *Kreibich*, *W. Pick*, *Spiethoff*, *Bloch* und *Fuchs* u. a.) dahin, daß der Lupus erythematosus mit Tuberkulose in ätiologischer Beziehung steht. Auffallend ist, daß gerade *Jadassohn* und *Sänger* bei dieser Affektion nur selten positive Moro-Reaktion beobachtet haben, während andere Autoren (*Arzt* und *Kumer*, *Hoffmann* u. a.) einen positiven Ausfall mit den verschiedensten diagnostischen Tuberkulinprüfungen gesehen haben. Auch der Lichen scrophulosorum hat uns in Übereinstimmung mit *Jadassohn* immer positive Befunde ergeben, was durch die Angaben von *Nobl*, *Tschilin Karian*, *Klingmüller*, *Zieler*, *Finger*, *Bloch*, *Oppenheim*, *Neisser*, *Ehrmann*, *Lewandowsky*, *Rosenbaum* u. a. erklärlich erscheint. Ein Fall von kolliquativer Hauttuberkulose hat nicht reagiert. Erwähnenswert sind uns die 2 Fälle von Lues, die eine positive Salbenreaktion zeigten. *Jadassohn* war der erste, der darauf hinwies, daß bei der Lues mit tuberkuloidem Typus positive Tuberkulinreaktionen zu finden sind. Er beobachtete bei Einreibung von Tuberkulinsalbe nach *Moro* in 3 Fällen von sicherer Syphilis intensiv lokale Reaktionen der syphilitischen Krankheitsherde, ohne daß bei den Pat. klinisch von Tuberkulose irgend etwas nachzuweisen war. In den 3 *Jadassohn*schen Fällen handelt es sich um histologisch tuberkuloide Formen. *Mucha* machte ähnliche Angaben, wonach ein sicher luetischer Herd auf subcutane Injektionen von Perlsuchttuberkulin deutlich reagiert haben soll. Dies würde sich mit einer anderen von *Meirowsky* gefundenen Tatsache vertragen, daß nämlich Cutireaktionen, die bei Tuberkulösen durch Luesextrakt hervorgerufen waren, nach subcutaner Tuberkulineinverleibung wieder stärker reagierten. Diese Befunde werden von *Jadassohn* dahin gedeutet, daß es sich möglicherweise um eine Gruppenreaktion handelt, wofür er auch die von *Herxheimer* und *Altmann* beobachtete Reaktionsfähigkeit tuberkulösen Gewebes auf Salvarsan anführt. Allerdings findet *Gutmann*, daß sekundäre Lues in exanthematischem Stadium den Ausfall der Pirquetschen Reaktion beeinträchtigt. Bei unseren 2 Fällen lag eine Syphilis in präexanthematösem Stadium vor. Bei dem einen Falle wurde ein typisches luetisches Exanthem (positive Wassermann-Reaktion) im Anschluß an die Tuberkulinsalbeneinreibung sichtbar. Ob post hoc oder proptor hoc, läßt sich natürlich nicht feststellen.

Zu den weiteren Ergebnissen unserer Untersuchung, die wir mit Einverleibung von Eiweißkörpern vornahmen, haben wir folgendes zu berichten. Auf spezifische Substanzen stark reagierende Individuen scheinen auf Einverleibung verschiedener Eiweißkörper mehr oder

minder empfindlich zu sein, wobei wir keine Gesetzmäßigkeit im Ausfall der Reaktion wahrnehmen konnten. Einverleibung unspezifischer Substanzen bei tuberkulös infizierten Individuen wurden von verschiedenen Autoren vorgenommen.

So berichtet *Mathes* über Versuche mit Deuteroalbumosen. Einspritzung dieser Substanz gab sämtliche Reaktionen des Tuberkulins, so daß er die Tuberkulinwirkung als Wirkung zum Teil von Albumosen auffaßt. *Lüdke* fand bei tuberkulösen und nichttuberkulösen Individuen positive Conjunctivalreaktionen mit Deuteroalbumosen, dagegen berichtet er in Gemeinschaft mit *Sturm*, daß sie bei Verwendung von Typhus-, Dysenterie- und Streptokokkenextrakten bei tuberkulösen Menschen niemals positive Cutanreaktionen erzeugen konnten. Ebensowenig konnte *Weihrauch* bei Einträufeln von 10 proz. Deuteroalbumoselösung in den Conjunctivalsack eine entzündliche Reaktion beobachten. Auch *Klemperer* berichtet in diesem Sinne: Intracutane Milchinjektionen ergaben keine positiven Reaktionen. Ein Aufflammen einer abgeblaßten positiven Pirquet-Reaktion konnte er dadurch nicht erzeugen. *Entz* fand keine Unterschiede in der Reaktion auf Tuberkulin und beliebig andere Toxine, *Meirowsky* sah, daß Mallein und Organextrakte dem Tuberkulin gleichwertige Reaktionen ergeben, *Sons* und *Mikulicz-Radecki* dagegen sind der Ansicht, daß der Gehalt des Tuberkulins an Proteinkörpern für den Ausfall der Tuberkulinreaktion nicht maßgebend sei. Auch *Zieler* nahm Hautimpfungen mit Lösungen von Eiweißstoffen und bakteriellen Toxinen vor und kam zum Resultate, daß sie klinisch zu ähnlichen Reaktionen führen könnten wie die Tuberkuline, die sich aber histologisch von Tuberkulinhautimpfungen unterscheiden lassen. In letzterer Zeit hat *Busacca* durch Injektion von Pferdeserum bei Hauttuberkulose positive Reaktionen erhalten. Diese Beobachtung hält *Busacca* für derart brauchbar, daß er sie zur Diagnose einer Tuberkulose empfiehlt.

Wir sehen somit, daß die Haut im allgemeinen, speziell aber die des tuberkulös infizierten Individuums, befähigt ist, auf percutan eingeführtes Eiweiß zu reagieren. Es wird an Ort und Stelle der Einverleibung eine entzündliche Reaktion hervorgerufen. Der biologische Vorgang dieser Reaktion ist von zwei Komponenten abhängig: 1. von einer spezifischen. Es reagiert die Haut des tuberkulösen Individuums auf Tuberkulineiweiß mit Entzündung, und zwar in der Weise, daß, wie *Sahli* für das supponierte Tuberkulopyrin annimmt, das Tuberkulineiweiß durch Zelltätigkeit *der* Haut oder *in der* Haut abgebaut wird. Diese Abbauprodukte könnten eine erhöhte Antikörperproduktion anregen, durch welche dann die Reaktion in der Haut, d. i. an Ort und Stelle der Einverleibung, hervorgerufen wird.

Von einer ganzen Anzahl von Autoren wurde die Tuberkulinreaktion als Antikörperreaktion resp. als Überempfindlichkeitsreaktion aufgefaßt. *Pirquet* und *Schick*, welche als erste eine Theorie der Tuberkulinreaktion aufstellten, faßten dieselbe, indem sie sie mit den Vorgängen bei Serum und Vaccine in Analogie brachten, als vitale Antikörperreaktion auf. *Wassermann* und *Bruck* meinen, daß es sich um Antikörper vom Amboceptorcharakter handelt, die sich mit dem Tuberkulin unter Bildung von Antituberkulin vereinigen und eine Entzündung und Einschmelzung des tuberkulösen Gewebes hervorrufen. *Pickert* und *Löwenstein* wollen derartige Körper im Serum nachgewiesen haben (*Anticutine*), Versuche,

deren Beweiskraft von *Aronson* und von *Sorgo* bezweifelt werden. *Bail* gelang es, durch Übertragung von tuberkulösem Gewebe auf Meerschweinchen diese gegen Tuberkulose überempfindlich zu machen, was von *Onaka* wohl bestätigt wurde, während *Kraus, Löwenstein* und *Volk* sowie *Neufeld* und *Dold* zu negativen Resultaten kamen. *Wolff-Eisner* denkt an eine lytische, also Serumimmunität des tuberkulösen Organismus, der Antikörper bildet, die imstande seien, Endotoxine freizumachen, die dann erst die Reaktion auslösen. *Friedberger* faßt die Tuberkulinreaktion als Anaphylatoxinreaktion auf. Die beiden letzteren Anschauungen werden als miteinander unvereinbar von verschiedenen Seiten (*Zieler, P. Th. Müller, Landmann, Römer* u. a.) abgelehnt. Daß lupöses Gewebe stärker reagiere als normales, wurde von *Doutrelepont, Nagelschmidt, Verge, Sternberg* gefunden, während *Mantoux* und *Pautrier* keinen Unterschied zu sehen glauben. Als Überempfindlichkeitsreaktion des kranken Menschen auf Tuberkulin wurde sie von *Kraus* gedeutet, eine Ansicht, der eine Reihe von Forschern beipflichten. *Jadassohn* wurde durch seine früher erwähnten Befunde bei tuberkuloider Syphilis veranlaßt, die Tuberkulinreaktion als eine Gruppenreaktion zu bezeichnen, in deren „Streuungskegel" ätiologisch verschiedene Prozesse hineinfallen können, eine Ansicht, der auch *Schönfeld* in gewissem Sinne beipflichtet. *Kyrle* kommt auf Grund seiner histologischen Befunde über die tuberkulöse Gewebsstruktur der Haut zum Resultat, daß die Tuberkulinreaktion geradezu als Indicator für die Reaktionsfähigkeit der Haut, mit tuberkuloidem Bau zu reagieren, angesehen werden könnte. In jüngster Zeit faßt *Selter* das Tuberkulin als Katalysator auf, als einen Reizstoff, der mit dem empfindlichen Gewebe in Beziehung kommt, ohne selbst dabei gebunden zu werden.

Wir fassen die Tuberkulinreaktion ähnlich einem physiko-chemischen Vorgang auf. Wie beispielsweise der Ausgleich der H- OH-Ionenkonzentration des Blutes dadurch zustande kommt, daß das Serum nur über sehr wenige aktuelle H- und OH-Ionen verfügt, aber in seinen Beständen an Carbonaten, Phosphaten und anderen schwachen Elektrolyten große Depots potentieller H- und OH-Ionen besitzt, die bei jeder von außen gesetzten Verschiebung der Neutralreaktion als „Puffersubstanzen" in Wirksamkeit treten, so findet sich das Tuberkulin und „Antituberkulin", die beim tuberkulös infizierten Individuum präformiert sind, in einem inaktiven potentiellen Gleichgewichtszustand. Durch die Einverleibung der Moro-Salbe erfahren sie eine Verschiebung ihres Neutralpunktes, wobei die Moro-Salbe gleichzeitig als Puffersubstanz die nötigen aktuellen Reaktionskörper freigibt. Dadurch entsteht die Reaktion *rasch*, die aber auch eventuell *spontan* auftreten kann, wenn eine Verschiebung des Gleichgewichtszustandes durch irgendwelche physiologische oder pathologische Vorgänge bedingt wird, wie wir es z. B. bei den Tuberkuliden sehen. In diesem Falle werden die nötigen aktuellen Reaktionskörper aus den Depots im Organismus selbst freigegeben. Tuberkulin + Antituberkulin kann eine reaktive Veränderung an der Haut spontan hervorrufen (Lichen scrophulosorum usw.). Durch Einverleibung der „Puffersubstanz" Moro-Salbe wird diese Reaktion wesentlich beschleunigt oder direkt ausgelöst. Dadurch wäre es zu erklären, daß, wie *Nobl* u. a. berichten, die Entzündungsreaktion nicht nur an Ort und

Stelle der Einverleibung auftritt, sondern daß durch die Moro-Salbe die ganze Haut oder große Partien derselben sensibilisiert und dadurch reaktionsfähig werden. Beim Fehlen des Tuberkulins oder des Antituberkulins muß naturgemäß die Reaktion ausbleiben, was man bei schweren Fällen kachektischer Tuberkulosen sehen kann, die nicht imstande sind, mit Antikörperproduktion zu reagieren, was auch *Wassermann* angibt, der das Ausbleiben von Immunitätsreaktionen als eine unzureichende Reaktionsfähigkeit des Organismus auf die antigenen Eigenschaften des Tuberkelbacillus zurückführt. Andererseits sehen wir ein Ausbleiben der Moro-Reaktion bei eminent chronischen Lupusfällen, bei denen die potentielle Reaktionsenergie derart gering ist, daß selbst die Zuführung der Puffersubstanz nicht imstande ist, den innigen Gleichgewichtszustand der Reagine zu stören. Wir stellen uns somit den Mechanismus der Moro-Reaktion derart vor, daß durch eine von außen gesetzte Verschiebung der Neutralreaktion zwischen Tuberkulin und Antituberkulin die Gleichgewichtseinstellung dieser Substanzen gestört wird. Unter Zuhilfenahme von Puffersubstanzen aus den Depots der Moro-Salbe entsteht eine Reaktion, die sonst kaum oder nur in sehr mitigierter Form eintreten würde. Bei einem Patienten genügt der *mechanische Reiz des Reibens der Haut* mit der Quarzsandsalbe, um eine Störung des Antikörpergleichgewichtes zu veranlassen und eine Reaktion hervorzurufen, die ähnlich wie die biologisch durch die Tuberkulinsalbe hervorgerufene verlief, wobei aber die Reaktionsbreite im ersteren Falle aus Mangel an Puffersubstanzen sehr eingeschränkt war, da ja der Organismus in diesem Falle nicht so viele Reaktionskörper selbst beistellen konnte. Bei den Tuberkuliden, speziell beim Lichen scrophulosorum, besteht im Organismus eine Vermehrung aktueller Puffersubstanzen, so daß schon kleine physiologische Insulte, wie z. B. Reiben der Kleider, genügen, um im Gewebe, das eine Bereitschaft zur Ansiedelung von Mikroorganismen hat, zu einer spezifisch entzündlichen Reaktion (*Lichen scrophulosorum*) Veranlassung zu geben.

Die zweite biologische Komponente, die für das Zustandekommen der Moro-Reaktion in Betracht kommt, ist die unspezifische. Aus der Analyse unserer Fälle konnten wir nämlich feststellen, daß gewisse sehr reaktionsfähige Patienten bei Einverleibung unspezifischer Substanzen so reagierten, als ob sie mit spezifischen Substanzen vorbehandelt worden wären, nur mit dem Unterschiede, daß durchschnittlich die Reaktionsbreite eingeschränkt war. Wir wählten der Reihe nach 1. Eiweißkörper und 2. Fett. Von den Eiweißkörpern nahmen wir wieder natives Eiweiß (Pferdeserum) und Antitoxineiweiß (Diphtherieserum), als Fett benutzten wir, da uns kein Tuberkelbacillenfett zur Verfügung stand, das Nastin, das bekanntlich ein Neutralfett aus Reinkulturen von Streptothrix leproides darstellt.

Die unspezifische Reaktion mit Eiweiß verhielt sich, wie gesagt, ähnlich wie die spezifische, wobei wir keine wesentlichen Unterschiede zwischen der Pferdeserum- und der Diphtherieserumreaktion wahrnehmen konnten. Bei mit der Moro-Salbe stark reagierenden Kranken war die Pferdeserumreaktion und die Diphtherieserumreaktion häufig positiv. Es scheint, als ob die Diphtherieserumreaktion bei den tuberkulös infizierten Individuen häufiger und stärker positiv ausfällt als die Pferdeserumreaktion, wogegen wieder die Pferdeserumreaktion bei den unspezifisch tuberkulosefreien Erkrankten häufiger und stärker positiv ist als bei den spezifisch Erkrankten. Die Nastinreaktion ergab bei allen untersuchten Fällen ein negatives Resultat. Auffallend war, daß die Kontrollreaktion mit Lanolinsalbe fünfmal positiv war.

Welche Schlüsse können wir aus diesen Befunden ziehen? Wir sehen, daß überall dort positive Reaktionen auftreten, wo die percutane Einverleibung von Eiweißkörpern erfolgte, also bei den Eiweißsalben (Pferdeserum- und Diphtheriesalbe) und bei der, wie gesagt, auch Spuren von Eiweiß enthaltenden Kontroll-Lanolinsalbe. Können wir nun diese unspezifischen Befunde mit der vorhin aufgestellten Arbeitshypothese in Einklang bringen?

Das Exanthem der Infektionskrankheiten stellt, die Anwesenheit des Erregers vorausgesetzt, nach unserer Auffassung im allgemeinen eine Allergie der Haut des erkrankten Individuums gegen den betreffenden Erreger dar, wobei die Reaktion, die sich zwischen Antigen und Antikörper abspielt, sichtbar wird. Kommt es nicht zum Sichtbarwerden des Exanthems, d. h., herrscht ein Gleichgewichtszustand zwischen Antigen und Antikörper, so kann diese „Neutralreaktion“ durch Hinzukommen irgendeines Reizes gestört werden, wobei dann als sichtbarer Ausdruck dieser Störung eine entzündliche Reaktion auftritt. Bei der Tuberkulose haben wir als Reagine Tuberkulin und Antituberkulin, die sich in einem neutralen Reaktionszustand befinden können. Kommt nun ein spezifischer Reiz hinzu, so tritt, wie oben auseinandergesetzt, eine Störung des Gleichgewichtszustandes ein, die sich beispielsweise als Knötchenreaktion an der Haut dokumentieren kann. Dieselbe Reaktion sehen wir nun auch beim Hinzukommen eines unspezifischen Reizes, so daß wir zu der Annahme berechtigt sind, daß als „Puffersubstanzen“ spezifische oder unspezifische Substanzen, sofern sie Eiweiß enthalten, im gleichen Sinne wirken können. Bei den spezifischen Substanzen gibt das Tuberkulin der Moro-Salbe die nötigen aktuellen Reaktionskörper frei, folglich wird die Reaktion sehr deutlich. Bei Einverleibung unspezifischer Substanzen erfolgt wohl eine Gleichgewichtsstörung der präformierten Reagine, da es sich aber um keine spezifischen Antigene handelt, die einverleibt werden, so mobilisiert der Organismus nur die ihm zur Verfügung stehenden Reaktionskörper; es findet also keine

Neuproduktion statt, und die sichtbare Reaktion fällt, wenn überhaupt, geringer aus. Die unspezifische Moro-Reaktion bei Luetikern ist ähnlich zu erklären wie die Tuberkulin-Antituberkulin-Reaktion durch Einverleibung unspezifischer Substanzen, d. h. das Tuberkulin ist imstande, den Gleichgewichtszustand der luetischen Antigen-Antikörper zu stören, um dann in Form einer *unspezifischen* Reaktion zum Ausdruck zu kommen, während Luetin, Pallidin usw. die Neutralreaktion der Antikörper durch die in diesen Substanzen enthaltenen „Puffersubstanzen" *spezifisch* verändert. Wir weisen bei dieser Gelegenheit auf die Befunde von *W. Ohm* hin, die *Zieler* merkwürdigerweise als „leere Spekulation" abfertigt. *Ohm* sagt nämlich, daß bei klinisch Tuberkulosefreien eine positive Tuberkulin-Hautreaktion zustande kommen könne, wenn im Blute der Kranken Antikörper eines anderen Infektionserregers kreisen.

Daß es so sein dürfte, zeigt, daß bei Syphilitikern positive Hautreaktionen auch auf Einverleibung anderer unspezifischer Substanzen (Diphtherieserum und Pferdeserum) auftreten. Im ähnlichen Sinne, d. h. in einer Störung des Antikörpergleichgewichtes, dürfte die Cutanreaktion von *Loeper, Debouis* und *Duroeux* bei Syphilis zu deuten sein, die bei intracutaner Einverleibung von glykocholsaurem Natrium positive Reaktionen bei Syphilitikern erzielten.

Lewandowsky weist in seinem Buche über Tuberkulose der Haut darauf hin, daß wir für die tuberkulöse Natur einer fraglichen Hautreaktion keine klinischen und histologischen Beweise haben. *Nicolas* und *Favre* berichten über eine Reihe von Beobachtungen bei tertiärer Syphilis, wo sie histologisch tuberkuloide Struktur nachwiesen, die von Tuberkel- und Lupusknötchen nicht zu unterscheiden waren. *Mucha* fand positive Tuberkulinreaktionen bei Lues, die histologisch tuberkuloiden Bau zeigte. *E. Hoffmann* konnte im Tierexperiment nachweisen, daß die Spirochaeta pallida am Kaninchen Bilder mit tuberkuloider Struktur zu erzeugen imstande ist. *Königstein* wies auf das analoge Verhalten der Granulationsgeschwülste der Haut im histologischen Bilde hin.

In einem groß angelegten Referat beleuchtete *Kyrle* diese ganz eigenartigen interessanten Befunde. Er stimmt der Ansicht *Lewandowskys* und *Jadassohns* bei, daß der tuberkuloide Bau einer Affektion für Tuberkulose nicht spezifisch ist und kommt zum Schlusse, daß die auffällige Erscheinung der übereinstimmenden Gewebsveränderungen bei so verschiedenen Noxen ihre Ursache in einer eigenartigen Reaktionsfähigkeit der Haut (Tuberkuloide im Gegensatz zu Keloide) haben. Die tuberkuloide Struktur sei der Ausdruck der Reaktion des Gewebes auf die Einwirkung nicht mehr proliferationsfähigen inaktivierten Bakterienmaterials, eine Ansicht, der auch *Riehl* beistimmt, indem er alles tuberkuloide Gewebe als Fremdkörpereffekt auffaßt. Nach *Lewandowsky* kommt es unter der Einwirkung sich schrankenlos vermehrender Bakterien zu banalen Entzündungsprodukten. Dort aber, wo es unter der Einwirkung von Antikörpern zu langsamem Zerfall der Infektionserreger kommt, bildet sich tuberkuloides Gewebe (s. *Leiner* und *Spieler*, Miliartuberkulose der Haut).

Bei der spezifischen Reaktion, d. i. die auf Tuberkulinsalbeneinreibung zustande gekommene Reaktion bei tuberkulösen Individuen finden wir Elemente (Epitheloidzellen, Riesenzellen vom Langhansschen

Typus mit zentraler Nekrose, Gefäßarmut, Lymphoidzellen), die wir zum Teil auch bei unspezifischer Reaktion, d. i. beim Einreiben von Tuberkulinsalben bei klinisch Nichttuberkulösen (Lichen syphiliticus) und in geringem Maße bei Einreibung von Salben, die keine Elemente des Tuberkelbacillus enthalten (Lanolinsalbe, Diphtherieserumsalbe, Pferdeserum-, Quarzsandsalbe), bei Tuberkulösen gefunden haben. Unsere Befunde decken sich somit mit der Ansicht *Kyrles* und der der anderen Autoren. Wir können somit sagen, daß überall dort, wo eine besondere Reaktionsfähigkeit der Haut des betreffenden Individuums vorliegt (Lichen syphiliticus), und überall dort, wo die Haut veranlaßt wird, Eiweiß — allgemein gesprochen — abzubauen, entzündliche Reaktionen verschiedenen Grades entstehen.

Auch die mikroskopischen Präparate lassen bis zu einem gewissen Grade den Schluß zu, daß die Art der histologischen Veränderungen nicht bloß vom Boden, auf den das Reizmittel wirkt, sondern auch von der Art (Spezifizität) des Reizmittels selbst abhängt, ähnlich wie *Köbner* für die Psoriasis vulgaris eine besondere Disposition der Psoriatiker auf gewisse Reize mit Psoriasisefflorescenzen zu reagieren sah; mit dem Unterschiede, daß bei Psoriasis immer die eigentümliche Parakeratose durch den Reiz erzeugt wird. In dieser Richtung müssen wir auch unsere Befunde erklären, die wir früher näher ausführten. Wir sahen, daß beim Lupus vulgaris die Moro-Reaktion den histologischen Aufbau dieser Erkrankung nachahmt und in einem zweiten Falle beim Erythema induratum Bazin die Salbenreaktion in ihrem histologischen Bilde wie ein Erythema Bazin resp. Sarkoid sich manifestierte. Über ähnliche Befunde berichten *Oppenheim* und *Bandler* und *Kreibich*. Wir können diese Befunde nur so erklären, daß im Organismus mit präformierter Antikörperbildung der exogene Reiz der Tuberkulinsalbeneinreibung genügte, um derartige Veränderungen hervorzurufen, wie sie auch *spontan* bei diesen Erkrankungen auftreten. Es erstrecken sich somit die Veränderungen nicht bloß auf die Partien, wo der Reiz eingewirkt hat, sondern es reagiert der dazu disponierte Organismus in dem Sinne wie durch den ihm innewohnenden Krankheitsreiz.

Zusammenfassung.

Wir können unsere Befunde dahin formulieren:

1. Die Moro-Reaktion fällt bei einer großen Anzahl von aktiven tuberkulösen Prozessen der Haut positiv aus.

2. Die Analyse der Moro-Reaktion hat uns ergeben, daß sie sich aus zwei Komponenten zusammensetzt, aus einer spezifischen und einer unspezifischen.

3. Die Moro-Reaktion ist ein Gruppenreagens auf Überempfindlichkeit der Haut gegenüber Reizen, die durch diese zwei Komponenten hervorgerufen werden.

4. Der normale Organismus ist befähigt, auf percutan einverleibtes Eiweiß nicht zu reagieren. Beim erkrankten, antikörperbildenden Organismus wird durch exogene Reize die „Neutralreaktion zwischen Antigen und Antikörper" gestört, als dessen sichtbarer Ausdruck eine positive Reaktion an der Applikationsstelle auftritt. Diese Störung wird durch Eiweiß im allgemeinen, speziell aber durch Tuberkulin hervorgerufen.

5. Es bestehen nur quantitative Unterschiede, d. h. Änderungen in der Reaktionsbreite bei Einverleibung spezifischer resp. unspezifischer Reizkörper, wobei auf die histologische Untersuchung besonderes Gewicht zu legen ist.

6. Nicht nur der tuberkulös erkrankte, sondern auch der syphilitisch erkrankte Organismus reagiert infolge Störung seines Antikörpergleichgewichtszustandes mit Hauterscheinungen bei Einverleibung der Moro-Salbe.

7. Pferdeserum- und Diphtherieantitoxin sind imstande, ähnliche Reaktionen auszulösen, die nur histologisch von den spezifischen zu unterscheiden sind.

8. Die Moro-Reaktion kann bei Tuberkulösen den histologischen Aufbau manifester Krankheitserscheinungen nachahmen.

Literatur[1]).

Aronson, Berlin. klin. Wochenschr. 1912. — *Arzt* und *Kumer*, Beitr. z. Klin. d. Tuberkul. **47**. 1921. — *Bail*, Zeitschr. f. Immunitätsforsch. u. exp. Therapie, Orig. **4**. 1910. — *Bandler* und *Kreibich*, Dtsch. med. Wochenschr. 1907, Nr. 40. — *Bloch*, zit. nach *Zieler*. — *Bloch* und *Fuchs*, Arch. f. Dermatol. u. Syphilis **116**. 1913. — *Busacca*, Wien. klin. Wochenschr. 1921. — *Curschmann*, Med. Klinik 1921, Nr. 22. — *Diehl*, Münch. med. Wochenschr. 1921. — *Doutrelepont*, Arch. f. Dermatol. u. Syphilis **91**. — *Ehrmann*, Arch. f. Dermatol. u. Syphilis **108**. 1911; Wien. med. Wochenschr. 1913. — *Ehrmann* und *Falkenstein*, Arch. f. Dermatol. u. Syphilis 1923. — *Ehrmann* und *Reines*, Med. Klinik 1908, S. 1289. — *Entz, R.*, Wien. klin. Wochenschr. 1908, Nr. 12. — *Feer*, Münch. med. Wochenschr. 1921, Nr. 33. — *Finger*, Hautkrankheiten 1907. — *Friedberger*, Münch. med. Wochenschr. 1910, S. 951. — *Gutmann, A.*, Arch. f. Dermatol. u. Syphilis **36**. 1921. — *Herxheimer* und *Altmann*, Arch. f. Dermatol. u. Syphilis **110**. — *Hoffmann*, Münch. med. Wochenschr. 1911. — *Jadassohn*, Arch. f. Dermatol. u. Syphilis **113**. 1912. — *Klemperer*, Berlin. klin. Wochenschr. 1920, Nr. 45. — *Klingmüller*, Berlin. klin. Wochenschr. 1903. — *Königstein*, Wien. med. Wochenschr. 1920, Nr. 28. — *Kraus, R.*, Wien. klin. Wochenschr. 1908, Nr. 20. — *Kraus, Löwenstein* und *Volk*, Dtsch. med. Wochenschr. 1911. — *Kreibich*, Arch. f. Dermatol. u. Syphilis **136**. 1921. — *Kyrle*, Arch. f. Dermatol. u. Syphilis **125**. 1919; **94**. 1909; **125**, S. 413. 1920. — *Landmann*, Beitr. z. klin. Chirurg. 1911. — *Lautier*, Scienc. d. biol. Jänner 1908. — *Leiner* und *Spieler*, Ergebn. d. inn. Med. u. Kinderheilk. **7**. 1911. — *Lewandowsky*, Tuber-

---

[1]) Aus äußeren Gründen konnte die bereits im Jahre 1921 fertiggestellte Arbeit erst jetzt erscheinen, so daß die Literatur der beiden letzten Jahre nicht berücksichtigt wurde.

kulose der Haut 1916; Arch. f. Dermatol. u. Syphilis **112**. 1912. — *Lignières*, Acad. d. sciences, Okt. 1907. — *Loeser, Debouis* und *Durieux*, Progr. méd. 1911, Nr. 3. — *Lüdke*, Zentralbl. f. inn. Med. 1908, Nr. 28. — *Lüdke* und *Sturm*, Münch. med. Wochenschr. 1909, Nr. 30. — *Mantoux* und *Pautrier*, ref. Arch. f. Dermatol. u. Syphilis **103**. — *Mathes*, Dtsch. Arch. f. klin. Med. **54**. 1895. — *Meirowsky*, Arch. f. Dermatol. u. Syphilis **94**. 1909. — *Moro*, Wien. klin. Wochenschr. 1907, Nr. 31; Münch. Ges. f. Kinderheilk. II, 1908, Ref. Münch. med. Wochenschr. 1908, Nr. 9; Münch. med. Wochenschr. 1908, Nr. 5 u. 1921, Nr. 12. — *Mucha*, Arch. f. Dermatol. u. Syphilis **89**. — *Müller, P. T.*, Zeitschr. f. Immunitätsforsch. u. exp. Therapie, Orig. **11**. 1913. — *Nagelschmidt*, Dtsch. med. Wochenschr. 1907, Nr. 40. *Neisser*, zit. nach *Zieler*. — *Neufeld* und *Dold*, Zeitschr. f. Immunitätsforsch. u. exp. Therapie, Orig. **10**. 1910. — *Nicolas* und *Favre*, VII. Int. Kongr. Rom 1912. — *Nobl*, Dermatol. Zeitschr. **16**. 1907. — *Ohm, W.*, Med. Klinik 1909, Nr. 14. — *Onaka*, Zeitschr. f. Immunitätsforsch. u. exp. Therapie, Orig. **7**. 1910. — *Oppenheim*, Wien. klin. Wochenschr. 1907, Nr. 32; Mon. f. prakt. Derm. **47**. 1908. — *Perutz*, Arch. f. Dermatol. u. Syphilis **25**. 1920. — *Peyrer*, Beitr. u. Klin. d. Tuberkul. **48**, H. 1. 1921. — *Pick, W.*, Arch. f. Dermatol. u. Syphilis **58**. 1901. — *Pickert* und *Löwenstein*, Dtsch. med. Wochenschr. 1908. — *Pirquet*, Allergie. — *Pirquet* und *Schick*, Wien. klin. Wochenschr. 1903, S. 1244. — *Polland*, Arch. f. Dermatol. u. Syphilis **96**. 1909. — *Popoff* und *Konsulow*, Zeitschr. f. Nahrungsmittelchemie **32**. 1916. — *Prausnitz*, Münch. med. Wochenschr. 1921, Nr. 32. — *Riehl*, Arch. f. Dermatol. u. Syphilis **125**, S. 526. 1920. — *Römer*, Brauers Beitr. **11**. 1906. — *Rosenbaum*, Arch. f. Dermatol. u. Syphilis **131**. 1921. — *Sahli*, Über Tuberkulinbehandlung, Basel 1913. — *Sänger*, Dermatol. Zentralbl. 1908. — *Schönfeld*, Zentralbl. f. Haut u. Geschlechtskrankh. **1**, H. 6. 1921. — *Selter*, Dtsch. med. Wochenschr. 1921, Nr. 11; Zeitschr. f. Immunitätsforsch. u. exp. Therapie **32**, H. 3/4. 1921. — *Sorgo*, Dtsch. med. Wochenschr. 1911, Nr. 22; Wien. klin. Wochenschr. 1913. — *Sous* und *Mikulicz-Radecki*, Dtsch. med. Wochenschr. 1921, Nr. 26. — *Spiethoff*, Münch. med. Wochenschr. 1909. — *Sternberg*, Berlin. klin. Wochenschr. 1911. — *Tschilinkarian*, Arch. f. Dermatol. u. Syphilis **120**. 1914. — *Unna*, Monatsschr. f. prakt. Dermatol. **30**; Berlin. klin. Wochenschr. 1891. — *Verge*, Brit. med. journ. 1910. — *Wassermann*, Zeitschr. f. Tuberkul. **35**. 1921. — *Wassermann* und *Bruck*, Dtsch. med. Wochenschr. 1906. — *Weihrauch*, Münch. med. Wochenschr. 1909, Nr. 30. — *Winkler*, Wien. klin. Wochenschr. 1909, Nr. 43. — *Wolff-Eisner*, Die Ophthalmo- u. Cutanreaktion d. Tbc. Würzburg 1908; Zentralbl. 1908; Berlin. klin. Wochenschr. 1908, Nr. 30; Arch. f. Dermatol. u. Syphilis **132**. 1921. — *Zieler*, Arch. f. Dermatol. u. Syphilis **102**. 1910; Jesionek Ergebn. Bd. III.

Über die morphologischen Beziehungen zwischen Epidermis und subepithelialem Stratum.

Von

Dr. **Max Welti** (Basel).

(Aus dem Pathologisch-Anatomischen Institut der Universität in Wien [Vorstand: Prof. Dr. *R. Maresch*].)

(Eingegangen am 26. November 1923.)

Im folgenden soll über Ergebnisse histologischer Studien berichtet werden, die ich in der Absicht durchführte, um von dem gegenseitigen morphologischen Verhalten des Epithels der Haut und der angrenzenden Bindegewebslagen aus eigener Anschauung möglichst klare Vorstellungen zu gewinnen, zumal in der neueren Literatur in gewissen Belangen keine einheitlichen Ansichten sich verzeichnet finden und überdies die von *Friboes* geäußerten Anschauungen von der bisher geltenden Meinung wesentlich abweichen. So bildete besonders die Art der Verbindung der untersten epithelialen Zellage mit der sogenannten Basalmembran den Gegenstand meiner Untersuchungen und schloß, von der biologischen Bedeutung dieser Wechselbeziehung abgesehen, die Erörterung der Frage, welche mechanische Momente das innige Festhaften des Epithels am subepithelialen Stratum bedingen, in sich.

Es kommen da zweifellos verschiedene Faktoren in Betracht, die in ihrer Gesamtheit zur Folge haben, daß es nicht ohne besondere eingreifende Maßnahmen (chemische, thermische Einflüsse) gelingt, den epithelialen Überzug in größerer Ausdehnung und im Zusammenhang von der Unterlage abzuheben.

Zunächst sind es die zahlreichen epidermalen, in das subepitheliale Stratum sich tief einsenkenden Bildungen, die eine Verankerung bewerkstelligen. Es wirken in dieser Weise Schweiß- und Talgdrüsen und Haare, die mit verschwindenden Ausnahmen über die ganze Körperoberfläche verbreitet sind. In entgegengesetzter Richtung entbehrt zwar die Epidermis analoger Haftmittel, da ihr die sonst gleichem Zweck nebenbei miterfüllenden Blutgefäße abgehen; aber es soll doch nicht ganz außer acht gelassen werden, daß die ungemein zahlreichen, von der Tiefe in die Epidermis einstrahlenden und sich hier baumförmig aufteilenden Nervenfäserchen zur Festigung der Verbindung beitragen.

In sinnfälliger Weise wird ferner eine Verbindung hergestellt durch die eigenartige Architektonik an der Epidermisbindegewebsgrenze, deren Wesen an den üblichen Schnittbildern nicht klar genug in Erscheinung tritt. Richtige Vorstellungen waren schon den alten Anatomen ganz geläufig, die die Oberhaut im Zusammenhang von der Unterlage ablösten und von der Unterfläche her betrachteten, worauf neuerdings besonders von *Riehl* und von *Unna* hingewiesen wurde. Auf diese Weise sieht man die Epithelmasse um die nicht mehr vorhandenen Papillen eigenartig angeordnet, woraus ein Bild resultiert, das ja bekanntlich zur Bezeichnung „Rete" geführt hat.

Ich möchte darauf aufmerksam machen, daß gerade in letzter Zeit uns die verschiedenen optischen Werke ein Hilfsmittel an die Hand gegeben haben, mit dem man sich diese Anschauung in überraschend schöner Weise leicht verschaffen kann. Es sind das die verschiedenen Formen binokulärer Mikroskopaufsätze (binokulärer Okulare), mit Hilfe derer die Gestalt und Verlaufsrichtung der zahlreichen grubigen Vertiefungen an der Unterfläche der Epidermis in plastischer Deutlichkeit in Erscheinung treten. Ich konnte mich davon an einer in situ fixierten und hierauf abgetragenen Pemphigusblase überzeugen. Die abgelöste Epidermis wurde mit Hämatoxylin gefärbt, damit die deutlicher erscheinenden Kerne die Orientierung erleichtern, worauf entsprechende Stücke der Membran unter Anwendung eines Diaphragmas aus Kartonpapier in Glycerin eingeschlossen wurden. Das Bild, das ein solches Präparat bei Betrachtung mit dem binokulären Mikroskop bietet, ist so instruktiv, daß ich es auch zu Unterrichtszwecken nicht eindringlich genug empfehlen kann. Es zeigt in überzeugender Weise, wie die „Verzahnung" der Epithelleisten und der Papillen an dem Festhaften der Epidermis mitbeteiligt ist.

An alle diese Dinge, die neben ihrer besonderen biologischen Bedeutung (Drüsen, Nerven, gefäßführende Papillen) zweifellos zur Festigung des Zusammenhanges zwischen Epithel und Bindegewebe beitragen, denkt man in der Regel nicht, wenn man im allgemeinen nach den Einrichtungen sucht, die eigens dazu bestimmt sind, den erwähnten Zusammenhalt herzustellen.

Da kann es sich nur um die Art der *geweblichen* Verbindung zwischen den beiden offenbar heterogenen Geweben, der ektodermalen Oberhaut und dem mesodermalen Bindegewebe, handeln, wobei naturgemäß die untersten, basalen Anteile der tiefsten Zellage der Oberhaut und die oberflächlichsten Schichten des subepithelialen Bindegewebes in Betracht kommen.

Die Frage, wie sich diese beiden Komponenten des Grenzgebietes verhalten, wie sie zueinander in Beziehung treten, wird in der Literatur in mancher Hinsicht nicht einheitlich beantwortet. Nur hinsichtlich der untersten Epithelzellreihe wird

wohl allgemein übereinstimmend angegeben, daß das Cytoplasma jeder Zelle eine Anzahl zartester, vom unteren Zellpole ausgehender Ausläufer besitzt. Eine weniger wesentliche Differenz kommt nur in der Namengebung zum Ausdruck, indem diese Ausläufer teils als Füßchen, Wurzelfüßchen, teils bloß als Zähnchen bezeichnet werden, was auf die verschiedenen, von den einzelnen Autoren beobachtete Länge dieser Bildungen zu beziehen sein mag. Sonst wird auch übereinstimmend eine mehr weniger deutliche Längsfaserstruktur der zylindrischen Fußzellen des Stratum germinativum vermerkt und hervorgehoben, daß die Intercellularräume hier nicht in der Weise wie im Stratum spinosum überbrückt erscheinen. Die subepitheliale Gewebslage, der oberste Anteil der Papillarschichte der Cutis, des Stratum papillare erfährt dagegen keine einheitliche Darstellung. So wird sie als homogene Grenzschichte geschildert oder es wird ihr als Glashaut, als Basalmembran eine gewisse Selbständigkeit zugeschrieben, während wieder viele Autoren die Existenz einer eigenen Basalmembran überhaupt in Abrede stellen. Und die Beziehung der unteren Zellpole des Stratum cylindricum zur subepithelialen Schichte wird dementsprechend so dargestellt, daß Zähnchen in die basale oder hyaline Membran eindringen (*Darier*), in die homogene Grenzschicht der Cutis eingreifen (*Schaffer*), daß die Fortsätze mit der freien Fläche der Lederhaut wie verzahnt sind (*Koelliker*), daß — wie manche Präparate deutlich zeigen — die Protoplasmafasern, als Haftfasern (*Kromayer*) dienend, die Anheftung an die Basalmembran vermitteln (*Herxheimer*), und umgekehrt finden sich Angaben, daß die aus feinsten Fasernetzen bestehende subepitheliale Lage Fäserchen nach oben entsendet, die zwischen die Epithelzellen sich erstrecken, dabei aber nur höchstens bis zu halber Höhe der zylindrischen Basalzellen sich verfolgen lassen (*Herxheimer*), daß solche Fäserchen den unteren Pol eierbecherförmig umfassen (*Friboes*), daß von Strecke zu Strecke Fasern epithelwärts hakenförmig abbiegen und zwischen die Epithelzellen vordringen (*Busacca, Martinotti*), während andere Autoren weder einen solchen intercellulären Verlauf noch auch ein Verschmelzen der Bindegewebsfasern mit den Protoplasmaausläufern der basalen Epithelzellen haben feststellen können (*Rabl*).

Es treten danach hinsichtlich der subtilen strukturellen Einzelheiten in den Angaben verschiedener Autoren gewisse Differenzen zutage, die verhindern, daß man sich ein einheitliches Bild von der Art der Verbindung der basalen epithelialen Zellage mit dem subepithelialen Stratum machen kann. Der Grund für die Verschiedenheit der Meinungen ist wohl in der Schwierigkeit der Frage und in der Unzulänglichkeit unserer Methode begründet. — Die Schwierigkeiten, die dem Gegenstand der Untersuchung an sich innewohnen, liegen zum Teil in dem Umstande, daß es sich offenbar um wechselnde Verhältnisse handeln kann, wechselnd nicht nur unter pathologischen Verhältnissen, sondern auch unter physiologischen Bedingungen, verschieden auch nach der Örtlichkeit, was — wenn auch geringfügig — bei so subtilen Strukturen immerhin ins Gewicht fällt.

Was die Schwierigkeiten der Untersuchungsmethodik betrifft, so begegnet zunächst die Herstellung geeigneter Präparate im allgemeinen großen Schwierigkeiten, da eine klare Vorstellung von dem tatsächlichen strukturellen Verhalten nur gewonnen werden kann, wenn es gelingt, bestimmt orientierte Schnittbilder zu erreichen, d. h. solche, die aus einer genau senkrechten Schnittführung auf die Grenzfläche zwischen Epithel und subepithelialem Stratum resultieren. Denn es genügt durchaus nicht, ein Hautstück in senkrechter Richtung in Schnitte zu

zerlegen. Von der Unzulänglichkeit der Erfolge dieses Verfahrens überzeugt man sich in klarer Weise, wenn man sich die Mühe nimmt, das Grenzrelief der Oberhaut, wie es sich im obenerwähnten Flächenpräparat einer blasig abgehobenen Epidermis darbietet, plastisch zu rekonstruieren. Wir haben eine solche Nachbildung derart vorgenommen, daß die im stereoskopischen Bild in allen ihren Eigenheiten deutlich in Erscheinung tretenden, den Papillen korrespondierenden, grubigen Vertiefungen auf einer Plastilinaplatte von entsprechender Dicke dargestellt wurden. Führt man durch eine solche Platte, auf der die durchaus nicht immer kegelförmigen und mit ihrer Längsachse ebenfalls nicht immer senkrecht zur Oberfläche orientierten Vertiefungen modelliert sind, in welcher Richtung immer Schnitte unter einem rechten Winkel zur Oberfläche, dann wird man gewahr, daß nur an wenigen Stellen und da auch nur über kurze Strecken die Grenzfläche tatsächlich senkrecht getroffen wurde. Mag man daher noch so sorgfältig beim Zerlegen eines Hautstückes die senkrechte Richtung zur Oberfläche einhalten, immer wird ein großer Teil des wellig verlaufenden Grenzkonturs zwischen Oberhaut und subepithelialer Gewebsschichte insofern Trugbilder darbieten, als diese Grenzfläche nicht senkrecht, sondern mehr oder weniger schief getroffen wurde. Auf diesen Umstand hat bereits *Rabl* kurz hingewiesen.

Ein weiterer Grund für differente Anschauungen liegt in der von den Untersuchern angewandten verschiedenen Methodik und in der Methodik überhaupt, da bei der üblichen Technik doch niemals der naturgetreue Zustand festgehalten wird, einmal Schrumpfungen, das andere Mal Verquellungen in verschieden hohem Grade hervorgerufen werden. Und selbst bei so weit als möglich vollkommener Beherrschung der Technik kann es noch die größte Schwierigkeit bereiten, mit voller Sicherheit die Grenzen zu ziehen zwischen feinster Bindegewebsauffaserung und der Ausstrahlung epithelialer cytoplasmatischer Ausläufer.

Alle diese Erwägungen erklären es, daß die einen von einer ausgesprochenen deutlichen Basalmembran, andere von einem basalen Fasergeflecht, andere wieder das Bindegewebe in und zwischen das Epithel einstrahlen lassen, andere endlich eine direkte, gewebliche Verbindung zwischen Epithel und Bindegewebsfasern annehmen.

Ich habe zum Studium dieser Verhältnisse Hautstücke von mehr als 100 Fällen verarbeitet. Vorwiegend stand mir Material zur Verfügung, das Leichen möglichst bald nach erfolgtem Tode entnommen wurde. In einigen Fällen konnte ich auch amputierte Extremitäten verwenden, die bald nach der Abtragung in der Weise konserviert wurden, daß Fixationsflüssigkeit unter mäßigem Druck in die Arterien injiziert wurde. Diese Art der Fixation der Haut in situ empfiehlt sich gerade mit Rücksicht auf die in Frage stehenden subtilen Strukturverhältnisse, da hierbei die Nachteile vermieden werden können, die die Lösung des Zusammenhanges in unfixiertem Zustande mit sich bringt, wie Strukturänderungen durch Verschiebung elastischer Gewebslagen und Veränderungen des Turgors der Haut. Allerdings muß man bei der Injektion Vorsicht obwalten lassen und für einen ungehemmten Abfluß der Flüssigkeit auf dem Wege der Venen sorgen, wenn man nicht absichtlich Bilder „ödematöser“ Durchtränkung erzielen will. — Öfter wurde auch, wenn eine Gefäßinjektion nicht möglich war, die Fixationsflüssigkeit mittels einer Stichkanüle in das subcutane Fettgewebe unter mäßigem Druck eingespritzt, von außen dann mit dem Fixationsmittel getränkte Watte aufgelegt und erst nach mehreren Stunden das betreffende Hautstück in anfixiertem Zustande excidiert und nachfixiert.

Ich habe außer Alkohol, Formalin, *Orth*scher und *Zenker*scher Lösung mich vorzugsweise der *Bouin*schen Fixationsflüssigkeit bedient, und zwar in der von *P. Masson* angegebenen Modifikation:

Formalin 40% . . . . 10 Teile
Wasser . . . . 30 Teile
Trichloressigsäure . . . . 2 Teile
Pikrinsäure bis zur Sättigung.

Es wurde dieses Verfahren bevorzugt, weil, abgesehen von dem sehr guten Ergebnis der Konservierung des Materials und der guten Färbbarkeit der Schnitte, nach den gebräuchlichen Methoden es außerdem möglich war, die von *Masson* empfohlene Versilberung und Nachfärbung der Schnitte vorzunehmen.

Auf Objektträgern angetrocknete Schnitte werden zunächst 1—2 Stunden in destilliertem Wasser gewässert und hierauf in eine folgendermaßen herzustellende Silbernitratlösung übertragen. Eine 5 proz. Lösung von Argentum nitricum wird tropfenweise mit Ammoniak unter stetem Umschütteln so lange versetzt, bis der entstehende Niederschlag sich völlig aufgelöst hat, worauf wieder vorsichtig so viel Silbernitratlösung hinzugefügt wird, bis die Flüssigkeit zu opaleszieren beginnt. In diesem Silberbad werden die Objektträger in vertikaler Stellung durch 36 Stunden in einem dunklen, kühlen Raum belassen. Ergibt eine orientierende Besichtigung der Präparate bei schwacher Vergrößerung den Befund einer Schwärzung der pigmentführenden, tiefen Oberhautzellagen, so werden die Schnitte kurz mit destilliertem Wasser abgespült und auf wenige Minuten in 2 proz. Natriumthiosulfatlösung übertragen, worauf ein Bad in destilliertem Wasser von mindestens einer Stunde folgt. Für das Gelingen der Imprägnation ist eine absolute chemische Reinheit aller Reagenzien unerläßlich.

Zur eigentlichen Färbung der Schnitte werden dieselben zunächst einzeln in eine gesättigte wässerige Lösung von Magentarot auf 5 Minuten übertragen und nach kurzer Wasserspülung weitere 5 Minuten einer Farblösung ausgesetzt, die aus konzentrierter Pikrinsäure mit einem Zusatz von 4% Indigocarmin besteht. Nach kurzer Behandlung mit schwach angesäuertem Wasser (1 Tropfen Eisessig auf etwa 1/2 l Wasser) wird in Aqua destillata kurz abgespült, der Schnitt mit glattem Fließpapier abgetrocknet, dann mit tropfenweise aufgetragenem absolutem Alkohol entwässert und gleichzeitig differenziert. Es folgt nun noch Aufhellung mittels Xylol und Einschluß in säurefreiem Balsam.

Der Vorteil dieses Verfahrens liegt darin, daß eine differente färberische Darstellung der Gewebskomponenten an der Epithelbindegewebsgrenze möglich ist. Während das Cytoplasma der oberen und mittleren Epithellagen infolge der Behandlung mit Silbernitrat einen gelblichen bis gelblichbraunen Ton annimmt, die Faserstrukturen deutlich in Erscheinung treten, ist der Zelleib des basalen Stratum cylindricum entweder gleichfalls gelblich oder violett gefärbt und hebt sich in genügender Schärfe von dem blaßblau gefärbten, zarten, subepithelialen Fasernetz ab, in welchem die feinsten elastischen Fäserchen hellrot sich scharf abheben. Hierzu kommt noch, daß etwa in den basalen Zellen enthaltene Pigmentgranula, mit Silber imprägniert, tiefschwarz erscheinen.

Außer dieser Färbung und den üblichen Methoden (Hämatoxylin-Eosin, Gieson, Resorcinfuchsin usw.) wurde *Askanazys* Reinblaufärbung geübt und die Darstellung der subepithelialen Gewebslagen in spezifischer Weise noch nach dem *Bielschowsky-Maresch*schen Verfahren, den Methoden *Mallorys* und *Verocays* und mittels Säurefuchsin-Methylgrünpikrat nach *Maresch* vorgenommen, zumal es zweckmäßig erschien, die einander ergänzenden Resultate mehrerer Methoden

bei der Beurteilung der Struktureinzelheiten zusammenfassend zu berücksichtigen.

Da es unbedingt erforderlich war, möglichst dünne Schnitte anzufertigen, wurde, um die Fehler der reinen Paraffineinbettung auf ein Mindestmaß zu restringieren, die Celloidin-Paraffineinbettung ausschließlich verwendet, die erhaltenen Präparate von nicht über 4 μ Dicke mit Celloidinschnitten verglichen und die geringfügigen, auf Schrumpfung zu beziehenden Abweichungen bei der Beurteilung der mikroskopischen Bilder in Rechnung gestellt.

Verglichen wurden ferner Hautstücke von verschiedenen Körperstellen in der Erwartung, daß, entsprechend der differenten mechanischen Beanspruchung der Oberhaut, dieselbe in verschiedenem Grade mit der Unterlage verankert sein könnte (z. B. Knie, Fußsohle einerseits, Beugeseiten der Extremitäten andererseits). Ebenso wurde die Epithelbindegewebsgrenze in der kindlichen Haut mit der Erwachsener und Greise verglichen. Und endlich wurden verschieden stark pigmentierte, dann auch ödematöse sowie leicht entzündlich veränderte Hautpartien zur Untersuchung herangezogen.

Was nun zunächst die basale Epithelzellage betrifft, so sei hier nochmals darauf verwiesen, daß nur an wenigen Stellen der Präparate die typische Zylinderform der Basalzellen in einwandfreier Weise zu beobachten war und die Längsfaserstruktur der Fußzellen der ganzen Länge nach verfolgt werden konnte. Meist waren die Zellen entsprechend der zur Grenzfläche mehr oder weniger geneigten Schnittrichtung schräg abgeschnitten. Sie erschienen dann eher kubisch, und ihr unterer Pol ließ entweder eine geradlinige Begrenzung erkennen oder war wie ausgefranst, wodurch die oben erwähnten Wurzelfüßchen hätten vorgetäuscht werden können. Es waren jedoch diese zarten Ausläufer nur der Ausdruck der angeschnittenen, längsverlaufenden Protoplasmafasern. Und in derselben Weise waren Befunde von büschelförmig nach der Tiefe ausstrahlenden cytoplasmatischen Faserbündeln zu deuten, die, wie bereits *Rabl* hervorhob, Anteile angeschnittener, längsgefaserter Fußzellen sind. Wo jedoch in den Präparaten der ganzen Länge nach getroffene basale Fußzellen sichtbar waren, konnte zunächst je nach der Art der vorangegangenen Behandlung ein verschiedenes Verhalten der unteren Zellpole beobachtet werden. War das betreffende Hautstück in frischem Zustande excidiert worden, dann sprangen in der Regel die unteren Zellenden als rundliche Kuppen gegen das subepitheliale Faserwerk vor, ein Verhalten, das auf Lösung des unfixierten Hautstückes aus dem Zusammenhang zurückzuführen war und auf die Retraktion der elastischen Bindegewebslagen bezogen werden mußte. Ähnliche Verhältnisse boten vielfach auch Präparate von schlaffen, senilen, gefältelten Häuten. War jedoch die Fixation in situ vorgenommen worden, so waren die unteren Zellenden mehr geradlinig begrenzt. Bei Betrachtung mit starken Linsensystemen konnten an den basalen Zellpolen die bekannten, als Wurzelfüßchen oder Haftfasern bezeichneten Zellausläufer deutlich wahrgenommen werden. Hautstücke verschiedener Herkunft boten trotz gleicher,

vorangegangener präparatorischer Behandlung hinsichtlich der Länge und Gestalt dieser Gebilde gewisse geringgradige Verschiedenheiten, und zwar insofern, als sie das eine Mal außerordentlich kurz und relativ plump nur als Zähnchen bezeichnet werden konnten, während sie das andere Mal als längere, schlanke, spitz zulaufende Ausläufer eher den Namen Wurzelfüßchen verdienten. Es gelang nicht, irgendeine Gesetzmäßigkeit in dem Vorkommen dieser Formverschiedenheiten festzustellen bzw. zu ermitteln, auf welche Umstände dieselben bezogen werden könnten. Sowohl in den mechanischen Beanspruchungen stärker ausgesetzten Hautpartien als auch in solchen von mehr geschützten Stellen des Körpers waren beide Arten von Ausläufern bzw. deren Übergänge nachweisbar. Ferner verliefen sie geradlinig nach der Tiefe zu, bogen nie winkelig ab und scheinbare Übergänge derselben in die subepithelialen Fasern erwiesen sich bei genauerer Prüfung als Trugbilder. Namentlich in den nach *Masson* tingierten Präparaten waren die Wurzelfüßchen von dem subepithelialen Faserwerk abzugrenzen, und es war dies besonders dann regelmäßig der Fall, wenn in der stärker pigmentierten Oberhaut die mit Silber geschwärzten Pigmentgranula auch in den Wurzelfüßchen enthalten waren und sie dadurch als solche kennzeichneten. In senilen Häuten waren der allgemeinen Atrophie entsprechend die Zellausläufer kurz, oft kaum angedeutet und schwerer nachweisbar. Nicht unerwähnt soll bleiben, daß in einer Reihe von Fällen das Suchen nach deutlichen Wurzelfüßchen erfolglos blieb, es mit keiner Färbemethode gelingen wollte, diese Gebilde nachzuweisen und auch ein Grund für das Fehlen der Zellausläufer aus den sonstigen Eigenheiten der betreffenden Fälle und der Lokalisation der untersuchten Hautstücke nicht erschlossen werden konnte. Auf die vorangegangene Behandlung des Materials, insbesondere auf die mit unvermeidlichen Schrumpfungen einhergehende Paraffineinbettung war die Inkonstanz der Befunde nicht zurückzuführen, da sie auch an Schnitten nach reiner Celloidineinbettung festzustellen war.

Ob — woran man immerhin denken könnte — die verschiedene Länge und Form der Wurzelfüßchen darauf zu beziehen sei, daß sie eine Art amöboider Ausläufer des Cytoplasmas darstellen, also als variable Gebilde aufzufassen wären, wage ich nicht zu behaupten, da eine solche Eigenschaft epithelialer Elemente sonst nicht bekannt ist. Soweit sich aus dem mikroskopischen Bild ein Schluß auf die funktionelle Bedeutung dieser Struktureigenheit ziehen läßt, dürften die Wurzelfüßchen in ihrer Gesamtheit, trotzdem sie offenbar weiche, protoplasmatische Ausläufer sind, zur Festigung der epithelialen Elemente an der Unterlage beitragen, doch ist zweifellos der Ansicht *Riehls* beizustimmen, daß sie mitbestimmt sind, die Kontaktfläche mit der ernährenden Cutis um ein Vielfaches zu vergrößern. Sie sind nicht

identisch mit über den Bereich der Basalzellen sich erstreckenden, längsverlaufenden Epithelfasern, sondern es hat den Anschein, als ob diese in den cytoplasmatischen Ausläufern, den Wurzelfüßchen, eingeschlossen wären, wofür der erwähnte Umstand spricht, daß es mitunter gelungen ist, Pigmentgranula in den Wurzelfüßchen zu beobachten. Ob die Epithelfasern aus den Wurzelfüßchen hervortreten und, indem sie dieselben verlassen, in die subepitheliale Faserlage übergehen, konnte aus meinen Präparaten nicht mit Sicherheit erschlossen werden.

Wenn die den basalen Zellpolen des Stratum cylindricum anliegende subepitheliale Gewebslage mitunter als Glashaut oder homogene Membran bezeichnet wird, soll damit offenbar nur zum Ausdruck gebracht werden, daß sie namentlich in den gebräuchlichen Übersichtsschnitten strukturlos aussieht. Doch schon an dünnen Schnitten und besonders nach sorgfältigerer Tinktion tritt in ihr eine feine Färbung zutage, die nach der Tiefe zu in das gröbere subepitheliale, kollagene Bindegewebe übergeht. So eng sich diese Schichte der Epithelbasis anschmiegt und dadurch nach obenhin eine scharfe Begrenzung erfährt, so ist sie andererseits gegen die Hauptmasse des subepithelialen Gewebes nicht scharf abgesetzt. Es ist daher die Bezeichnung dieses Stratums als einer „Membran" mit Recht vielfach abgelehnt worden. Doch trägt diese dünne Lage, die den obersten Anteil des Papillarkörpers darstellt, ein besonderes Gepräge an sich und hebt sich vom übrigen Stratum papillare fast ebenso ab wie dieses von dem grob gefügten, bindegewebigen Hauptlager des Coriums.

Homma war es, der vor einem Jahre unmittelbar unter dem Epithel an der Papillenoberfläche mit Hilfe der Silberimprägnationsmethode *Bielschowsky-Mareschs* Fasern darstellen konnte, „die gegen die Epidermis entweder mit einem stumpfen Ende abschließen oder schleifenförmig umkehren." Cutiswärts war häufig ein Übergang in kollagene Fasern zu beobachten. Niemals sah *Homma* ein Vordringen dieser Fasern in oder zwischen die Zellen des Stratum cylindricum der Epidermis. Diese palissadenartig aufsteigenden Fäserchen faßte der Autor (ebenso wie analoge, die Schweißdrüsen umfassende Fasern) als Gitterfasern auf, die auch nach der Methode *Mallorys*, wenn auch nicht in derselben Deutlichkeit, nachgewiesen werden konnten, und stellte sie in Analogie mit den Gitterfasern in parenchymatösen Organen.

Zu gleicher Zeit hat auch *Bussaca* beim Studium der Verhältnisse an der Epithelbindegewebsgrenze mit spezifischen Färbungen feinste subepitheliale Fibrillen zur Darstellung gebracht, die sich dem welligen Kontur des Stratum basale anlegen. Im Gegensatz zu *Homma* beobachtete *Bussaca* Fasern, die, hakenförmig abbiegend. zwischen die Basalzellen, und zwar niemals weiter als bis in die halbe Höhe derselben vordrangen, und neben diesen Widerhaken sah er auch spärliche Fibrillen, welche die Basalzellen umfaßten. *Friboes* äußerte die Ansicht, daß die subepitheliale Verfilzungszone die Basalzellen eierbecherförmig umgibt, daß sich Fasern zwischen die Basalzellen schieben und sich mit den Epithelfasern verflechten. *Herxheimer* hält an der Bezeichnung „Basalmembran" fest, die namentlich nach Vorbehandlung mit Lugolscher Lösung als solche deutlich wird und mit-

unter zäpfchenförmige Fortsätze zwischen die basalen Zylinderzellen entsendet. Auch *Martinotti* sah subepitheliale Fibrillen zwischen die Basalzellen eintreten, von denen er vermutet, daß sie gelegentlich irrtümlicherweise als fibrilläre, ins Bindegewebe sich erstreckende Ausläufer der Epithelzellen aufgefaßt werden könnten.

Im Gegensatz zu diesen hier angeführten Beispielen einer *Hommas* Befunden widersprechenden Auffassung ist eine Reihe von Autoren der Ansicht, daß ein Vordringen der subepithelialen Fasern in die Epidermis nicht stattfindet. *Rabl*, *Riehl*, *Kreibich* u. a. vertreten diese Meinung.

Ich habe zur Darstellung der Fasern des subepithelialen Stratums außer den allgemein gebräuchlichen Methoden (*Bielschowsky*, *Mallory*, *Verocay*) auch die vor kurzem von *Maresch* vorgeschlagene Methylgrünpikrat-Säurefuchsin-Färbung herangezogen.

Die auf Objektträger aufgezogenen Schnitte werden zunächst entparaffiniert, mit absolutem Alkohol und mit Methylalkohol abgespült und 10 Minuten in eine Mischung von gleichen Teilen konzentrierter methylalkoholischer Lösung von Pikrinsäure und einer ebensolchen von Methylgrün gestellt. Nach so vollzogener Beizung und Vorfärbung wird mit destilliertem Wasser rasch abgespült und mit einer 0,5 proz. wässerigen Säurefuchsinlösung 5 Sekunden nachgefärbt. Zur Differenzierung und Entwässerung wird mit absolutem Alkohol behandelt. Es folgt Aufhellung in Xylol und Einschluß in säurefreiem Balsam.

Ebenso erwies sich die erwähnte Magentarot-Indigocarminfärbung *Ramon y Cajals* als sehr wertvoll, die nebenbei auch feinste elastische Fasern deutlich hervortreten läßt.

Alle diese Methoden bringen subepithelial ein äußerst zierliches Netzwerk feinster Fasern in Erscheinung, dessen Elemente sich derart durchflechten, daß die Fäserchen bei starken Vergrößerungen in ihrem meist leicht welligen Verlauf teils quer, teils schräg getroffen erscheinen, teils der Länge nach durch das Gesichtsfeld ziehen. Unter meinem Material haben namentlich Präparate von leicht ödematösen Häuten mit aufgelockerter subepithelialer Schichte sowie von Hautstellen mit gut entwickeltem Papillarkörper diese Strukturverhältnisse besonders deutlich erkennen lassen, während in Fällen höhergradiger seniler Hautatrophie die subepitheliale Schichte als solche sich vom Corium kaum abgrenzen ließ.

Unmittelbar am basalen Pol der epidermalen Zylinderzellen war auch bei bestehendem Ödem im Schnittbild ein ungemein dünner, dichter gefügter Faserzug zu beobachten, der besonders nach der Methylgrünpikrat-Säurefuchsin-Färbung als roter Streifen die untere Epithelgrenze scharf markierte und es den Anschein hatte, als ob die basalen Epithelzellen auf einer Fußleiste aufruhen würden. Bei der Durchmusterung dieses Grenzstreifchens mit Immersions-Objektiven erwies sich derselbe aus feinsten Fasern zusammengesetzt, die an den verschiedenen Stellen eines und desselben Schnittes teils der Länge nach verliefen, teils aber — und das war zumeist der Fall — schräg oder quer getroffen waren. Im letzteren Falle imponierten diese Fasern als schräg oder senkrecht zur Epithelbasis aufsteigende, palissaden-

artig angeordnete Stäbchen, die man unter Anwendung der Mikrometerschraube durch die ganze Schnittdicke verfolgen und in ihrer Anordnung überblicken konnte. Dieser Befund stimmt mit den von *Homma* beobachteten palissadenartigen Gitterfaserstrukturen überein. Sie sind danach zu erklären, als bedingt durch Teilstücke mehr oder weniger schräg getroffener, dicht nebeneinander liegender, längerer, subepithelialer Fasern. War die Epithelbindegewebsgrenze, wie es die Formation des Papillarkörpers mit sich bringt, in stärkerem Grade schief angeschnitten, waren damit auch die basalen Zylinderzellen schräg getroffen, dann hatte es den Anschein, als ob diese Fäserchen, in die Epidermis eindringend, zwischen den basalen Zylinderzellen lägen oder gar dieselben umfaßten. An Stellen, an denen die Epithelgrenzfläche rein senkrecht oder nur wenig schräg getroffen war, ließ sich feststellen, daß ein Eindringen ins Epithel nicht stattfindet. Die beiden Gewebskomponenten, Gitterfasern und basale Zylinderzellen, liegen dicht aneinander gelagert und heben sich bei vollkommener Tinktion der Faserschichte scharf voneinander ab. — Am deutlichsten zeigten das eben beschriebene Verhalten sehr dünne Schnitte von in Bouinscher Flüssigkeit fixiertem Material, die der Säurefuchsinfärbung nach *Maresch* unterzogen worden waren. Die Gitterfasern präsentierten sich scharf gezeichnet in intensiv rotem Farbenton, hoben sich distinkt von den basalen Epithelzellen ab, und erst im Stratum spinosum traten die Epithelfasern in einem weniger intensiven Rot in Erscheinung. Man konnte durchaus nicht den Eindruck gewinnen, daß die subepithelialen Fasern in die epithelialen Fasersysteme übergehen, beide Faserarten daher geweblich identisch sind. Wenn *Unna* gegenüber *Friboes* darauf hingewiesen hat, daß es sich bei der Entstehung der Epithelfasern nicht um eine Verschiebung kollagener oder elastischer Fasern in das Epithel handeln kann, so ist ergänzend zu betonen, daß dasselbe auch von den subepithelialen Gitterfasern zu gelten hat.

Ein scheinbares zapfenförmiges Vordringen der subepithelialen Faserschichte zwischen die Zellen des Stratum cylindricum war nur in wenigen Fällen festzustellen. Es waren das meist solche, in denen die zu untersuchenden Hautstücke in unfixiertem Zustande excidiert worden waren. Wie oben bereits erwähnt, sprangen in solchem Material offenbar infolge der Zusammenziehung der elastischen Cutislagen die unteren Zellpole der Zylinderzellen vor, und der dadurch nicht geradlinigen unteren Epithelgrenze entsprechend zeigte das subepitheliale Stratum im Schnittbild kurze, spitze Erhebungen, die zwischen die basalen Zellpole reichten. Das scheinbare Vordringen der subepithelialen Faserschichte findet demnach teils in diesem Umstande, teils in der an vielen Stellen unvermeidlichen schrägen Schnittrichtung durch die Epidermisgrenzfläche seine Erklärung.

Außer den unmittelbar der tiefsten Epithellage sich eng anschmiegenden Fasern finden sich noch im Bereich des sonst strukturlos aussehenden subepithelialen Anteils des Stratum papillare ein Netz feinster Fäserchen, die nach den Gitterfasermethoden sichtbar gemacht werden können und allmählich, d. i. ohne scharfe Grenze, in das gröbere kollagene Gewebe übergehen. Diese Zone enthält auch elastische Fäserchen, die gegen das Epithel aufsteigen. Das Vorkommen von elastischen Fasern in der subepithelialen Faserschichte legt ebenfalls dafür Zeugnis ab, daß sie mesodermaler Art ist und als Ausstrahlung des gröberen, tiefer gelegenen, leimgebenden Bindegewebes aufzufassen ist. Ob diese feinsten Ausstrahlungen, wie sie uns hier in Form einer zusammenhängenden Lage und auch sonst im Gitterfasergewebe der Parenchymorgane entgegentreten, in allen kennzeichnenden Merkmalen mit den gröberen Faserbündeln übereinstimmen (hinsichtlich Quellbarkeit, Kollagengehalt, Färbbarkeit), ist gegenüber ihrer unzweifelhaften Zugehörigkeit zu echtem Bindegewebe belanglos. Denn es können Abweichungen in diesen Merkmalen nicht dazu verwendet werden, sie dem Bindegewebe als etwas völlig Andersartiges gegenüberzustellen. Damit soll aber nicht bestritten werden, daß es nützlich sei, der Sonderstellung dieses Grenzbindegewebes — wie man es auch nennen könnte —, das unter dem Deckepithel mehr flächenhaft, in parenchymatösen Organen dagegen, dem Gefüge entsprechend, in Form räumlicher Netze in Erscheinung treten muß, durch eine eigene Namengebung wie etwa: subepitheliale Gitterfaserschichte oder Grenzbindegewebe — Rechnung zu tragen.

Zusammenfassend möchte ich betonen, daß es nicht gelungen ist, Strukturen darzustellen, die für das Bestehen einer vom subepithelialen Stratum ausgehenden Verankerung der basalen Epithelzellage sprechen würden. Nur die bekannten Wurzelfüßchen, die in geeigneten Fällen bis in die subepitheliale Gitterfaserschichte sich verfolgen lassen, können zu einer Festigung des Zusammenhanges beitragen. Meine Präparate, nach welchen Methoden immer hergestellt, lassen keinen Übergang von Elementen des Grenzbindegewebes in das Gefüge der Epidermis erkennen. Für die bekannte Ansicht von *Friboes*, daß das Deckepithel aus einer mit dem subepithelialen Bindegewebe zusammenhängenden mesodermalen Komponente und einer ektodermalen bestehe, die beide eng miteinander verbunden sind, boten meine Präparate keinen Anhaltspunkt. Allerdings hat *Friboes* auf erfolgte Einwände hin sich später dahin ausgesprochen, daß er Faserstrukturen zwischen kernhaltigen Protoplasmakörpern auch „Bindegewebe“ nenne, eine Ansicht, zu der auf Grund der hier vorgebrachten morphologischen Betrachtungen nicht Stellung genommen werden kann. Mit dieser Anschauung werden weder die Anatomen noch weniger die Pathologen

einverstanden sein, bei denen die scharfe Scheidung krankhafter Bildungen epithelialer und bindegewebiger Herkunft und Art eine große Rolle spielt. Eine Verwischung dieser Grenzen würde namentlich auf dem Gebiete der Pathologie, die mit Recht auf genetische und histologische Merkmale das größte Gewicht legt, einen Rückschritt bedeuten.

Nach Abschluß des Manuskriptes gelangte ich in Kenntnis der dem gleichen Gegenstand behandelnden Arbeit *Kogoys* (Dermatol. Zeitschr. **39**, H. 4). Der Autor kommt in den tatsächlichen Befunden im wesentlichen zu denselben oben besprochenen Resultaten und nur hinsichtlich des Eindringens der subepithelialen Fasern in das Epithel möchte ich daran festhalten, daß überall da, wo ein solches Vordringen im histologischen Bild vorzuliegen scheint, dasselbe auf Schrägschnitte durch die Epithelbindegewebsgrenze zu beziehen ist, wie das etwa in ausgesprochener Weise für die beiden Abbildungen zutrifft, die *Friboes* in seiner Entgegnung an *Sophie Born* reproduzieren ließ (Arch. f. Dermatol. u. Syphilis **140**, H. 2).

Literatur.

Busacca, Über das Verhalten der sog. Basalmembran als Bindemittel zwischen Epidermis und Cutis. Arch. f. Dermatol. u. Syphilis **41**, 88. — *Darier*, Histologie de la Peau etc. dans la pratique Dermatologique. Besnier, Brocq, Jaquet 1900. — *Friboes*, Beiträge zur Anatomie und Biologie der Haut. Arch. f. Dermatol. u. Syphilis **140**, H. 2. — *Friboes*, Basalmembran. Bau des Deckepithels. Physiologische und pathologische Ausblicke. Dermatol. Zeitschr. **31**, H. 2. 1920. — *Frieboes*, Bau des Deckepithels, Epithelregeneration usw. Dermatol. Zeitschr. **32**, H. 1. — *Herxheimer*, Über die epidermale Basalmembran. Dermatol. Zeitschr. **23**, H. 1. — *Homma*, Wien. klin. Wochenschr. Nr. 7. 1923. — *Kaposi*, Lehrbuch der Hautkrankheiten. — *Koelliker*, Handbuch der Gewebelehre des Menschen. 1889. *Kreibich*, Zur Blasenbildung und Cutis-Epidermisverbindung. Arch. f. Dermatol. u. Syphilis **63**, 281. — *Kreibich*, Bau der Epidermis. Arch. f. Dermatol. u. Syphilis **141**, H. 1, 60. — *Maresch*, Über Gitterfasern der Leber und die Verwendbarkeit der Methode *Bielschowskys* zur Darstellung feinster Bindegewebsfibrillen. Zentralbl. f. allg. Pathol. u. pathol. Anat. **16**, Nr. 16/17. 1905. — *Maresch*, Über eine neue Methode zur Darstellung von Gitterfasern. Wien. klin. Wochenschr. 1922, Nr. 12. — *Martinotti*, Nuovi perfezionamenti tecnici per lo studio delle fibre elastiche nei tessuti normali e pathologici. Bologna 1918. — *Martinotti*, Intorno ad alcune questioni di Anatomia microscopica della pelle. Estratto dal Giorn. Ital. delle mal. ven. e della pelle. — *Masson*, Impregnation argentique du pigment. Cpt. rend. des séances de la soc. de biol. **7**, 210. 1913. — *Rabl*, Histologie der normalen Haut des Menschen. Mraček, Handbuch der Hautkrankheiten 1902. — *Riehl*, Riecke: Lehrbuch der Haut- und Geschlechtskrankheiten. Allgemeiner Teil. Jena 1923. — *Schaffer*, Vorlesungen über Histologie und Histogenese. Stuttgart 1920. — *Unna*, Entwicklungsgeschichte und Anatomie der Haut aus Ziemssens Handbuch der Hautkrankheiten. — *Unna*, Das Epithelfasersystem und die Membran der Stachelzellen. Berl. klin. Wochenschr. 1921, 272.

(Aus der Universitätsklinik für Haut- und Geschlechtskrankheiten in Würzburg [Vorstand: Prof. Dr. *Karl Zieler*].)

Zur Frage der Verbreitung des weichen Schankers.

Von

Dr. R. Schiller,

früherem Assistenten der Klinik, jetzt Facharzt in Passau.

(Eingegangen am 15. Dezember 1923.)

Es ist eine von vielen Ärzten betonte Erfahrungstatsache, daß die Häufigkeit des weichen Schankers mit der allgemeinen Sauberkeit zusammenhängt. *Neisser* u. a. haben den weichen Schanker überhaupt als Schmutzkrankheit bezeichnet, d. h. als eine Krankheit, die durch mangelhafte Sauberkeit entschieden begünstigt wird. Denn die Häufigkeit hat stets sehr erheblich nachgelassen, sobald man den Ansteckungsquellen scharf nachgegangen ist.

Die Berechtigung dieser Auffassung hat kürzlich *Bruck* bestritten. Er sagt (Klin. Wochenschr. 1922, Nr. 14): „Wäre der weiche Schanker eine Schmutzkrankheit im landläufigen Sinne, so kann man sicher sein, daß das Vorkommen des Ulcus molle besonders im Kriege eine Ausdehnung angenommen hätte, die das tatsächliche Auftreten desselben weit übertroffen haben würde. Während nämlich die Erkrankungszahl an weichem Schanker im Verhältnis zu den anderen Geschlechtskrankheiten vor dem Kriege in deutschen Großstädten zwischen 2% und 11%, nach den Armeestatistiken in England 9,2%, in Deutschland 12—13%, in Spanien sogar 43,5% betrug, betraf nach meinen Erhebungen auf dem westlichen Kriegsschauplatz der weiche Schanker während des Krieges nur 10—15% aller Geschlechtskrankheiten. Es war also somit die Zahl nicht wesentlich höher als diejenige in den deutschen Großstädten in Friedenszeiten."

Diese Anschauung *Brucks* kann nach unseren Erfahrungen auf allgemeine Gültigkeit keinen Anspruch machen. Sie mag örtlich berechtigt sein, trifft aber nicht zu für große Lazarette, deren Krankenbestand einen erheblichen Teil der Westfront umfaßt hat, wie das für das seinerzeitige Kriegslazarett IV in Brüssel gilt.

Der monatliche Gesamtzugang an Geschlechtskranken hat im Jahre 1916 etwa zwischen 900 und 1600 geschwankt. Die Zahl der Kranken mit weichem Schanker hat monatlich 2—10 betragen, also 0,16—0,84%; auch in der ersten Hälfte des

Im damaligen Kriegslazarett IV, Brüssel, beobachtete Fälle von weichem Schanker.

Monat	1917 Gesamtzahl der Aufnahmen Geschlechts-kranker	1917 Zahl der Kranken mit weichem Schanker	1917 Prozentzahl	1918 Gesamtzahl der Aufnahmen Geschlechts-kranker	1918 Zahl der Kranken mit weichem Schanker	1918 Prozentzahl
Januar	1052	4	0,380	1306	90	6,891
Februar	1049	14	1,334	1254	66	5,263
März	1692	32	1,891	1044	62	5,938
April	891	—	—	1225	154	12,571
Mai	1173	—	—	965	142	14,715
Juni	1222	15	1,227	892	123	13,789
Juli	1580	28	1,772	974	123	12,628
August	1306	60	4,594	1031	138	13,385
September	1257	38	3,023	1386	144	10,317
Oktober	1134	76	6,702	1221	260	21,294
November	1279	105	8,209			
Dezember	1088	92	8,456			

Jahres 1917 ist sie nicht über 1,9% gestiegen. Eine auffällige Steigerung ergibt sich dann, wie aus der Tabelle hervorgeht, in der 2. Hälfte des Jahres 1917 und im Jahre 1918. Die Gründe scheinen uns verschiedener Art zu sein. Zunächst geht aus der Tabelle hervor, daß die Gesamtzahl der Zugänge an Geschlechtskranken keine wesentliche Steigerung erfahren hat (Schwankungen zwischen 900 und 1600). Auch das Verhältnis der Syphiliskranken zu den Tripperkranken wechselt nicht in auffälliger Weise, nur die Zahl der Kranken mit weichem Schanker nimmt in ungewöhnlicher Weise zu. Dabei muß darauf hingewiesen werden, daß bei diesen Kranken, mit geringen Ausnahmen (Vorbehandlung usw.), stets die Erreger des weichen Schankers nachgewiesen worden sind. Für die überwiegende Mehrzahl der Fälle kommen also sonstige Möglichkeiten (Selbstbeschädigung usw.) nicht in Betracht.

Zur Erklärung der zunehmenden und auffallenden Häufung der Erkrankungen an weichem Schanker können von Mitte 1917 verschiedene Gründe herangezogen werden:

1. Die zunehmende Knappheit an brauchbarer Seife infolge der systematischen Rohstoffabschließung gegenüber den Mittelmächten kommt nur für den einzelnen in Betracht, und hat deshalb keine wesentliche allgemeine Bedeutung.

2. Wesentlich berechtigter ist wohl der häufige Wechsel der Truppenteile (Flandernschlacht 1917) und die Anhäufung von Truppen an der Westfront seit dieser Zeit.

3. Dazu kommt, zumal für Brüssel, die sehr starke Einschränkung der Straßenbeleuchtung seit dem Oktober 1917 in Frage.

Daß örtlich verschiedene Einflüsse von Bedeutung sind, läßt sich ersehen, wenn man die Ansteckungen gesondert betrachtet, je nachdem sie in Brüssel selbst, im damaligen Generalgouvernement Belgien, in der Etappe oder in Deutschland erfolgt waren.

Die aus Deutschland stammenden Ansteckungen, die in der Hauptsache Kranke von Truppentransporten und Urlauber betreffen, halten sich bis Juli 1918 stets unter 18, wenn wir vom November 1917 absehen, der mit 31 Zugängen aus der sonstigen Kurve herausfällt. Im August 1918 betrug ferner die Zahl der Zugänge aus Deutschland 22, im Oktober 1918 34. Wenn man die gesundheitlichen Verhältnisse in Deutschland in jenen Zeiten berücksichtigt, und die sehr erheblichen Truppen- und sonstigen Transporte, die durch Brüssel gegangen sind, dann können wir hier von einer wesentlichen Steigerung nicht reden.

Anders steht es mit den im weiteren Sinne zu dem Kriegsschauplatz gehörigen Bezirken. Die Zahlen für die Kranken mit weichem Schanker, die sich in der Etappe angesteckt hatten, schwanken seit der 2. Hälfte des Jahres 1917 bis einschließlich März 1918 zwischen 14 und 49, um dann fast dauernd über 60 zu bleiben (53—150 monatlich). Hier sind wohl die mit dem Sommer 1918 sich entwickelnden ungünstigen Verhältnisse nicht ohne Bedeutung gewesen.

Die auffälligsten Verhältnisse ergeben sich für Brüssel. Während hier die Zahl bis einschließlich September 1917 zwischen 0 und 3 geschwankt haben, steigt die Zahl der Aufnahme im Oktober auf 18, um seitdem stets über dieser Zahl zu bleiben. (Durchschnittlich im Monat 30.) Dieser Anstieg ist um so auffälliger, als die Überwachung der Prostitution in Brüssel dauernd eine sehr gute gewesen ist. Allerdings haben die aus Brüssel stammenden Ansteckungen stets nur zum Teil die in Brüssel liegenden Truppenteile betroffen. Wenn auch seit dieser Zeit in Brüssel und in seiner nächsten Nähe mehr Truppen untergebracht worden sind als früher, so entspricht das der damaligen Truppenvermehrung, doch keineswegs der Steigerung in der Zahl der Ansteckungen an weichem Schanker. Das ergibt sich auch daraus, daß die Zahl der aus Brüssel stammenden Ansteckungen an Syphilis und Tripper in dieser Zeit nur eine unwesentliche Zunahme gezeigt hat. So hatte sich die Zahl der aus Brüssel stammenden Ansteckungen mit Syphilis, die früher im Durchschnitt 20—30 im Monat betragen hatte, von September 1916 bis August 1917 im allgemeinen unter 20 gehalten, um seit dem September 1917 wieder um 25 zu schwanken. Für den Tripper sind die Unterschiede noch geringer.

Daraus erscheint uns hervorzugehen, daß für den weichen Schanker besondere Verhältnisse vorgelegen haben müssen. Diese besonderen Verhältnisse können nach der ganzen Lage der Dinge nur darin bestanden haben, daß im Herbst 1917 infolge des Kohlenmangels die Straßenbeleuchtung in Brüssel stark eingeschränkt worden ist. Dadurch ist selbstverständlich die Überwachung der geheimen Prostitution sehr erheblich erschwert worden. Die Wirkung derartiger Umstände mußte sich natürlich für den weichen Schanker sehr viel schneller und stärker bemerkbar machen als für Tripper und Syphilis.

Wir sehen daher in der Mitteilung Brucks keine Widerlegung der früheren Anschauung, daß der weiche Schanker hauptsächlich eine Schmutzkrankheit sei. Wir halten die Beobachtungen für örtlich bedingt und sehen in unseren Feststellungen sogar eine Bestätigung. Denn in einem zweifellos größeren und wesentlich größere Bezirke umfassenden Beobachtungsmaterial hat sich eine einwandfreie Bestätigung der früheren Auffassung ergeben. Jedenfalls gehen unsere Beobachtungen derartig auffällig Hand in Hand mit den äußeren Bedingungen der verminderten Reinlichkeit (Seifen-

mangel, schwierigere Überwachung), daß eine andere Deutung erzwungen erscheint.

Das geht auch aus den Beobachtungen der Würzburger Klinik nach dem Kriege hervor. Sie haben folgendes ergeben: 1919 wurden bei einem Zugang von 1021 Geschlechtskranken 39 Fälle von weichem Schanker = 3,9% beobachtet, im Jahre 1920 bei 836 Geschlechtskranken 38 Fälle = 4,66%, im Jahre 1921 bei 1500 Geschlechtskranken 9 Fälle = 0,6% und 1922 bei 1394 Geschlechtskranken kein einziger Fall = 0%.

Es fällt also auf, daß die Erkrankungen an weichem Schanker seit dem Kriegsschluß wieder ganz bedeutend zurückgegangen sind. Den Grund für diese Tatsache müssen wir doch wohl in äußeren Verhältnissen suchen. Während des Krieges, als die hygienischen Zustände oft sehr im argen lagen, bei mangelnder Sauberkeit (Seifenmangel usw.): eine Begünstigung der Ansteckung mit Streptobacillen, nach dem Kriege bei rasch wiederkehrenden guten hygienischen Verhältnissen: nur mehr seltenes Vorkommen des weichen Schankers.

(Aus der Universitätsklinik für Haut- und Geschlechtskrankheiten in Würzburg [Vorstand: Prof. Dr. *Karl Zieler*].)

Zur Frage der Salvarsanprovokation der Wassermannschen Reaktion bei Nichtsyphilitikern mit Berücksichtigung der Sachs-Georgischen und Meinickeschen Reaktion.

Von

Dr. Ludwig Modlmayr,

bisherigem Assistenten der Klinik.

(Eingegangen am 15. Dezember 1923.)

Es ist das Verdienst von *Gennerich*, als erster auf die Bedeutung der Provokation der Wassermannschen Reaktion durch Salvarsaninjektionen bei Syphilitikern mit negativem Befunde der WaR. hingewiesen zu haben. Eine vorübergehende positive Schwankung der WaR nach einzelnen Salvarsangaben ist als ein Zeichen einer noch bestehenden syphilitischen Erkrankung anzusehen, wenn die letzte Behandlung etwa 1 Jahr oder länger zurückliegt. Der negative Ausfall ist selbstverständlich weniger zu verwerten. Eine erneute Prüfung dieser Frage schien uns notwendig, da von *Strickler*, *Munson* und *Sidlick* recht merkwürdige Befunde berichtet worden waren. Diese hatten bei nichtsyphilitischen Patienten durch intravenöse Einspritzung von Arsphenamin eine positive WaR. hervorrufen können. Waren diese Ergebnisse einwandfrei gewonnen, so stand damit fest, daß der so wichtigen und brauchbaren Methode von *Gennerich* nur noch geringe Bedeutung zukommen konnte. War ja doch dann die Möglichkeit gegeben, daß völlig ausgeheilte Fälle von Syphilis durch Salvarsanprovokation scheinbar positiv werden und so eine noch bestehende Erkrankung vorgetäuscht wird. Diese Befunde erschienen uns um so unwahrscheinlicher, als wir nie etwas Derartiges gesehen hatten. Vor einiger Zeit hat auch *Kilduffe* eine Arbeit über „Wirkung der intravenösen Einverleibung von Arsphenamin, Neoarsphenamin und Hg auf die Wassermannsche Reaktion normaler Sera“ veröffentlicht, die sich mit dieser Frage beschäftigt. Er und ebenso *Kolmer* (von *Kilduffe* in seiner Arbeit erwähnt), die tierexperimentell gearbeitet haben, waren zu den gleichen ablehnenden Ergebnissen gekommen wie *Silberstein*, der inzwischen ebenfalls über ähnliche Untersuchungen berichtet hat. Er hat 19 Nichtsyphilitiker provokatorisch geprüft und nie einen positiven Ausfall gesehen. Auf hierhergehörige Untersuchungen *Felkes* kommen wir noch zurück.

Bei der Bedeutung der Frage möchten wir auch unsere schon vorher begonnenen Untersuchungen mitteilen, zu denen wir durch die Angaben von *Strickler*, *Munson* und *Sidlick* veranlaßt worden waren. Es wurden zunächst 60 Personen geprüft, von denen 50 an Gonorrhöe, 7 an Cervicalkatarrh, 2 an Psoriasis und 1 an Sycosis simplex erkrankt waren. Eine Schwierigkeit bestand zunächst, worauf schon in den Arbeiten von *Kilduffe* und *Silberstein* hingewiesen worden ist, nämlich in der Fest-

stellung, daß wir es auch tatsächlich mit Nichtsyphilitikern zu tun hatten. Doch glauben wir auf Grund von genauen Vorgeschichten, fehlenden äußeren Erscheinungen und einmaliger vorausgehender negativer WaR., besonders aber auf Grund der weiteren Beobachtung, mit größter Wahrscheinlichkeit das Vorhandensein von Syphilis bei unseren Fällen ausschließen zu können. Die Provokation wurde so vorgenommen, daß die Kranken am 1. Tage 0,3 bzw. 0,45 Neosalvarsan erhielten. Nur in einem Falle wurde 0,3 Neosilbersalvarsan gegeben. Im Anschluß an die Einspritzung erfolgte dann die Blutentnahme, ohne nochmals einzustechen und ohne eine zweite Spritze zu verwenden. Um Salvarsanbeimengungen zum Blute, an die als Fehlerquelle vor allem zu denken war, zu vermeiden — wir kommen darauf noch weiter unten zurück — zogen wir die Spritze erst nochmals völlig mit Blut auf, spritzten dann das Blut zurück und saugten nun erst für die WaR. auf, nachdem wir etwa $^1/_2$ Minute gewartet hatten. Am 2. Tage wurde nochmals Blut entnommen, ebenso am 5. Tage. Um möglichst feine Schwankungen feststellen zu können, wurden die Sera von 54 Fällen sowohl aktiv wie inaktiv untersucht, ebenso bei Bindung im Brutschrank und in der Kälte. In allen unseren Fällen wurde auch gleichzeitig die SGR. angestellt, in 43 Fällen ferner die Meinickesche Balsamtrübungsreaktion (= MTR.). Das ist geschehen, weil unspezifische Hemmungen, die z. B. bei der WaR. auftreten, häufig bei den anderen Reaktionen vermißt werden und umgekehrt.

Im folgenden unsere Ergebnisse:

Nur in einem Falle (= 1,7%) ergab sich unmittelbar im Anschluß an die Salvarsaneinspritzung (0,45 Neosalvarsan) eine positive WaR., die Blutentnahme am folgenden, am 5. und 13. Tage ergab jedoch stets ein negatives Ergebnis. Die gleichzeitig angestellte SGR. war dauernd negativ. In 2 weiteren Fällen (= 3,3%) konnten — ebenfalls von Seren unmittelbar nach der Salvarsangabe entnommen — schwach positive Ergebnisse festgestellt werden, in 2 anderen fragliche Ergebnisse. Eine weitere gleichfalls im Anschluß an die Einspritzung erfolgte zweifelhafte Reaktion möchte ich hier ausscheiden, weil schon vor der Provokation die WaR. zweifelhaft war. Die SGR. war in allen diesen Fällen negativ, ebenso die MTR., mit Ausnahme eines Falles, der bei der ersten Ablesung als fraglich, bei der zweiten Ablesung als positiv zu bezeichnen war. In einem weiteren Falle ergab sich eine fragliche SGR. bei negativer WaR. direkt nach Salvarsaneinspritzung. Zu erwähnen wären noch 3 Eigenhemmungen bzw. Eigenflockungen im Anschluß an Salvarsaneinspritzung.

Wenn wir unsere Untersuchungsergebnisse überblicken, so fällt es auf, daß fast ausschließlich nur solche Sera Schwankungen aufgewiesen haben, die unmittelbar nach Salvarsaneinspritzungen gewonnen worden waren. Es liegt der Gedanke nahe, diese Schwankungen in Beziehung mit dem eingespritzten Salvarsan zu bringen. Und daß in der Tat Salvarsan, zum Blute zugesetzt, schon in geringen Mengen einen Einfluß auf den Ablauf serologischer Reaktionen hervorzurufen vermag, dafür zeugen eingehende Untersuchungen von *Felke*. Dieser konnte nachweisen, daß Salvarsan noch in einer Verdünnung von 1 : 2400 die Gerinnung des Plasmas aufhebt, in noch stärkerer Verdünnung verzögert, ferner durch „Alteration der Glo-

buline" zur Zerstörung des Komplementes führt und infolgedessen zum Ausbleiben der Hämolyse. Durch Zusatz von Salvarsan zu Blut in einer Verdünnung von 1 : 750 erreichte *Felke* einen stärkeren positiven Ausfall der WaR. als dem Serum eigentlich zukam, wenn kein Salvarsan zugesetzt worden war. Bei Anstellung der SGR. kam es zur Eigenflockung. Durch Zusatz von Altsalvarsan in der hohen Konzentration von 1 : 100—1 : 1000 konnten *Schwartz* und *Flemming* komplette Hemmungen der Hämolyse hervorrufen. Eine Herabsetzung der Gerinnbarkeit des Blutes in vitro nach Zusatz von Arsenobenzol erzielten *Tzanck* und *Flandin.* Die Versuche konnten von *Trost* nach Einspritzung von Neosalvarsan und Salvarsannatrium bestätigt werden. *Weisbach* konnte feststellen, daß bei Gegenwart von Salvarsan bei einer Verdünnung von 1 : 10 000 der hämolytische Sensibilisierungsvorgang beschleunigt wurde.

Um uns gleichfalls einen Einblick in die Einflußnahme von Salvarsan auf den Ablauf serologischer Reaktionen zu verschaffen, untersuchten wir die Sera von weiteren 9 nichtsyphilitischen Kranken in der Weise, daß wir nach der Einspritzung von 0,3 Neosalvarsan gleich wieder Blut aufzogen und dies serologisch untersuchten, ohne sonst die Spritze nochmals leer zu spritzen oder zu reinigen. In 8 Fällen ergab sich eine negative WaR., in 1 Fall eine fraglich-positive; die SGR. war stets negativ. Auffallender waren die Ergebnisse der MTR.: in 2 Fällen ein positives Ergebnis bei negativer WaR. und SGR. Die unmittelbar nachfolgende Blutentnahme, wobei eine Salvarsanbeimengung ausgeschlossen werden konnte, ergab 5 negative Ergebnisse sowohl für WaR. und SGR. als auch für MTR.

Bei weiteren 11 Fällen setzten wir dem Blute ganz bestimmte Salvarsanbeimengungen zu, so wie es *Felke* getan hat: in einer 10-ccm-Spritze wurde 0,3 Neosalvarsan gelöst und bis zum Teilstrich 0,5 ccm eingespritzt, dann $^1/_2$ Minute gewartet und nun Blut bis auf 10 ccm aufgezogen. Es ergab sich also eine Verdünnung von 1 : 750. Das Ergebnis war ein sehr auffallendes: 1 Fall zeigte eine völlig einwandfreie positive WaR., in 6 weiteren Fällen ergaben sich fraglich-positive Ergebnisse. In 1 Fall kam es zu einer Eigenhemmung und nur dreimal war die WaR. negativ. Die SGR. ergab sechsmal Eigenflockung. Die MTR. war in 5 Fällen bei 2 Ablesungen positiv, in 1 weiteren Fall fraglich-positiv. Dabei ist noch zu erwähnen, daß bei 2 Fällen mit positiver MTR. die WaR. negativ war. Umgekehrt wiesen 3 Kranke mit schwach positiver WaR. negative MTR. auf. Bei allen 11 Kranken wurde direkt im Anschluß an den Verdünnungsversuch auch normales Blutserum ohne Salvarsanbeimischung untersucht, das stets einwandfrei negative Ergebnisse geliefert hat.

Diese *Ergebnisse* bilden zweifellos eine *wichtige Stütze für unsere Annahme, daß die Schwankungen* der WaR., SGR. und MTR. bei einzelnen unserer oben angeführten 60 bzw. 69 Fälle *durch geringe Salvarsanbeimengungen hervorgerufen worden sind,* wie sie sich vor allem dann ergeben, wenn beim Aufziehen von Blut Luft in die Spritze gerät und so ein völliges Durchspülen und Reinigen des Glaszylinders verhindert wird. Damit erscheint uns bei unseren Fällen der teils positive, teils zweifelhafte Ausfall der WaR., SGR. und MTR. hinreichend erklärt. Das geht wohl vor allem daraus hervor, *daß sämtliche Reaktionen stets einwandfrei negativ ausgefallen sind mit dem Blut, das unmittelbar nach Salvarsaneinspritzungen mit neuer Spritze entnommen worden war.* In ähnlicher Weise müssen wohl die Befunde von *Strickler, Munson* und *Sidlick* gedeutet werden, die bei nichtsyphilitischen Kranken durch Salvarsaneinsprit-

zungen positive Schwankungen der WaR. hervorgerufen haben wollen. *Boas* und *Kissmeyer*, die sich gleichfalls mit den Befunden der amerikanischen Autoren befaßt haben, kommen auf Grund von eingehenden Untersuchungen zu dem gleichen ablehnenden Standpunkt wie wir. *Damit* dürfte *bewiesen* sein, *daß die* so wichtige Methode der *Gennerichschen Salvarsanprovokation auch weiterhin ihren Wert und ihre Bedeutung behält* und daß die positiven Ergebnisse der WaR. — das gilt ebenso für ähnliche Befunde bei den anderen serodiagnostischen Verfahren — im Anschluß an Salvarsaneinspritzungen bei Nichtsyphilitikern auf Salvarsanbeimengungen zu beziehen sind. Es ergibt sich daraus die *Forderung*, die *Blutentnahme zur WaR. nach einer Salvarsaneinspritzung stets erst nach hinreichender Reinigung* (Durchspülung mit Blut) *der verwendeten Spritze oder mit einer neuen vorzunehmen.* Sonst sind fehlerhafte positive Ausschläge möglich, die bei sachgemäßem Vorgehen nicht zu fürchten sind.

Literatur.

[1]) *Kilduffe*, Journ. of the Americ. med. assoc. **76**, Nr. 22. 1921; Ref. Zentralbl. f. Haut- u. Geschlechtskrankh. **2**, 195. 1921. — [2]) *Silberstein*, Arch. f. Dermatol. u. Syphilis **132**, 227. 1921. — [3]) *Felke*, Arch. f. Dermatol. u. Syphilis **134**, 268. 1921. — [4]) *Boas* und *Kissmeyer*, Verhandl. d. Nord. dermatol. Vereinig. Stockholm, 6.—8. Juni 1922, S. 78. — [5]) *Schwartz* und *Flemming*, Abhandlungen über Salvarsan **1**, 50. 1911. — [6]) *Trost*, Arch. f. Dermatol. u. Syphilis **139**, 125. 1922. — [7]) *Tzanck*, Ref. Zentralbl. f. Haut- u. Geschlechtskrankh. **1**, 80. 1921. — [8]) *Flandin* et *Tzanck*, Ref. Zentralbl. f. Haut- u. Geschlechtskrankh. **1**, 80. 1921. — [9]) *Weisbach*, Zeitschr. f. Immunitätsforsch. u. exp. Therapie, Orig. **21**, 187. 1914.

Lichen ruber corymbiformis.

Von

Dr. Arthur Leschinski.

(Aus der Dermatologischen Abteilung des Allerheiligenhospitals in Breslau [Primärarzt: Prof. Dr. *Kuznitzky*].)

Mit 1 Textabbildung.

(Eingegangen am 17. Dezember 1923.)

Die corymbiforme Anordnung von Efflorescenzen bei einer Dermatose ist bisher nur bei Hautaffektionen parasitären Ursprungs bekanntgeworden. Beim Lichen ruber planus, bei dem die corymbiforme Gruppierung sehr selten beschrieben wurde, gewinnt jede neue Feststellung in Anbetracht der völlig dunklen Pathogenese dieser Dermatose an Bedeutung, um so mehr, als seit der Veröffentlichung *Jadassohns* im Jahre 1900 kein ähnlicher Fall mehr beschrieben worden ist (ältere Literatur s. dort). Auch wir hatten Gelegenheit, einen überaus bezeichnenden Fall dieses anscheinend sehr seltenenen Krankheitsbildes zu beobachten[1]).

Hildegard H., 16jährig, aus gesunder Familie, nie ernstlich krank gewesen. Seit 2 Jahren mäßig juckender Hautausschlag, zuerst am r., dann am l. Bein, seit einem Jahre auch am r. Arm und in der Kreuzbeingegend.

Befund: Kräftiges, gesund aussehendes Mädchen, leicht vergrößerte Schilddrüse. Innere Organe, sichtbare *Schleimhäute, Nervensystem* (bis auf Zeichen mäßiger Neurasthenie, wie Tremor der gespreizten Finger und Dermographismus) o. B.

An den Streckseiten der Unterschenkel auf gesunder Haut stehende follikuläre Knötchen von Stecknadelkopfgröße, grauweiß bis schmutziggelb, hart, derb, zugespitzt und so dicht, daß beim Darüberstreichen mit dem Finger Reibeisengefühl entsteht. Den Efflorescenzen sitzen verhornte Kegel auf, die sich leicht durch Expression entfernen lassen. Die einzelnen Knötchen bilden Gruppen von etwa Pfenniggröße. Teils stehen sie unregelmäßig beieinander, teils sind sie kreisförmig angeordnet und umschließen einen Hautbezirk, der bei manchen Gruppen normal, bei anderen atrophisch ist (weiß, perlmutterartig glänzend, leicht gefältelt und ohne Haarfollikel). *Zwischen dieser so veränderten Haut und den peripheren Knötchen bleibt stets eine intermediäre Zone normal aussehender Haut frei.*

Ein Herd in der Mitte der Streckseite des linken Unterschenkels ist besonders bemerkenswert: zusammenhängende bohnengroße ovale Plaque von blauroter

---

[1]) Der Fall wurde auf der Schles. Dermatol. Gesellschaft am 8. I. 1921 vorgestellt.

Farbe mit Auflagerung von dünnen weißen Schüppchen, derb infiltriert, an der Oberfläche leicht gefeldert. Getrennt durch einen schmalen Ring unveränderter Haut, finden sich rings in der Umgebung der Plaque zahlreiche isolierte akuminierte Knötchen mit spitzen Hornkegeln.

Dieser Herd wurde in ganzer Ausdehnung tief excidiert.

Mikroskopisches Bild: Bei schwacher Vergrößerung neben starker follikulärer Verhornung Verbreiterung des Stratum corneum in seiner ganzen Ausdehnung. Die Hyperkeratose zeigt das Bild der festen Verbindung horizontal übereinandergelagerter wellenförmiger Schichten mit einigen Lücken zwischen den Lamellen. Hornschicht frei von Kernen und Kernresten. Die Horngebilde, die sich zapfenförmig in die Haarfollikel einsenken, treten besonders deutlich hervor; doch betrifft diese exzessive Hornbildung nicht immer nur die Follikel, sondern an einigen Stellen auch die Schweißdrüsenmündungen. Stratum granulosum an einigen Stellen mehrreihig, an anderen wieder ganz schmal. Papillen nicht verlängert, aber auseinandergedrängt und typisch kuppelförmig. Unterhalb der Epidermis ziemlich kompaktes, ausgedehntes entzündliches Infiltrat, das sich zunächst hauptsächlich an den Gefäßen lokalisiert, aber sich weiterhin diffus, bis ins Gebiet des Rete subpapillare ausbreitet. Hier ist es durch eine scharfe fast horizontal verlaufende Linie abgegrenzt. Die Infiltration besteht hauptsächlich aus Lymphocyten und Fibroblasten (Leukocyten und Mastzellen in geringer Zahl). Plasmazellen fehlen.



Abb. 1.

Der sonstige Verlauf der Krankheit bot keine Besonderheiten; die Therapie war ohne Einfluß (Röntgen, As).

Da die neurotische und traumatische Hypothese für die Entstehung des Lichen ruber, wie schon *Jadassohn* betont, wenig Wahrscheinlichkeit für sich hat, können als wesentliche Stützen für die Annahme einer parasitären Ätiologie, abgesehen von den zuweilen beobachteten Drüsenschwellungen, den charakteristischen Störungen des Allgemeinbefindens

und den allerdings sehr selten vorkommenden Milzschwellungen (*Bettmann*) im Beginn der Erkrankung die Fälle von corymbiformer Anordnung von Lichen ruber gelten, die den Vergleich mit der Syphilis corymbiformis herausfordern. Diese Anordnung, die wir nicht nur bei der Lues, sondern auch bei anderen Dermatosen auf infektiöser Basis finden, und zwar besonders beim Lupus, der Hautleishmaniose und bei der Trichophytie, hat jene lokale Immunität zur Bedingung, die experimentell bei der Hauttuberkulose (*Lewandowsky*), bei der Trichophytie (*Pedersen, Sutter, Inga Säves*) und der Hautsporotrichose (*M. Jessner*) festgestellt werden konnte. Das corymbiforme Bild beim Lichen ruber spricht demnach in hohem Maße für die Hypothese einer infektiösen Entstehung; interessant ist in diesem Zusammenhang die Beobachtung von *C. Lennhoff*, der auch bei Psoriasis corymbiforme Gruppierung fand und darin in Übereinstimmung mit seinen positiven Überimpfungsversuchen an Psoriatikern einen Beweis für die Auffassung sah, daß auch die Psoriasis zu den Infektionskrankheiten zählt[1]).

So gewichtige Gründe also für die Auffassung, den Lichen ruber als Infektionskrankheit anzusehen, sprechen mögen, erscheint es doch auch nötig, auf Befunde hinzuweisen, die in den letzten Kriegsjahren bei den sog. Kriegsmelanosen erhoben worden sind und die vielleicht Ätiologie und Pathogenese der Erkrankung noch in einem anderen Licht erscheinen lassen können. Wir wissen, daß diese Kriegsmelanosen oder Schmieröldermatitiden manchmal protrahiert in Schüben verlaufende Eruptionen von Knötchen zeigen können, die täuschend an Lichen ruber planus erinnern. Diese Ähnlichkeit ist von verschiedenen Autoren beschrieben worden und kann so ausgeprägt sein, daß eine Unterscheidung klinisch, aber auch histologisch, unmöglich ist, wie ein Fall aus der Breslauer Hautklinik beweist. Hier stimmte nicht nur die Lokalisation mit der des Lichen ruber planus weitgehend überein — u. a. fanden sich auch am Penis typische Knötchen —, sondern auch die mikroskopische Untersuchung ergab bei den beginnenden Knötchen Veränderungen, die sich fast genau mit den Befunden von *Pinkus* bei beginnendem Lichen ruber deckten.

Wenn wir also die Kriegsmelanosen nicht auf eine infektiöse Ursache zurückführen wollen, wozu bis heute kein Anlaß vorliegt, so sehen wir, daß die Infektionstheorie als *alleiniges* ätiologisches Moment für die Entstehung des Lichen ruber planus nicht ausreicht, sondern daß noch andere Ursachen die Bildung von Efflorescenzen an der Haut hervorrufen können, die von Lichen-ruber-Knötchen bis jetzt nicht zu unterscheiden sind. Aber es sind nicht nur die Kriegsmelanosen, die hier

[1]) In dasselbe Gebiet wie unsere Beobachtung gehört wohl auch ein Fall, der von *Kutsch* auf dem Kongreß der Deutsch. dermatol. Gesellsch. in Hamburg 1921 vorgestellt wurde.

in Frage kommen: So hat z. B. *Jadassohn* Fälle von Arsenvergiftungen erwähnt, bei denen Lichen-ruber-ähnliche Knötchen mit netzförmigen Rötungen vorhanden waren, und das gleiche ist uns vom Salvarsan aus der letzten Zeit bekanntgeworden. Möglicherweise geben eben noch andere, uns nicht bekannte Ursachen Veranlassung zu dem charakteristischen symptomatischen Bild des Lichen ruber an der Haut, derart, daß die klinischen Erscheinungen vielleicht nur eine gemeinschaftliche Reaktion auf verschiedene Reize darstellen würden (*Leschinski*, *Jadassohn*, *Buschke-Sklarz*).

Literatur.

Jadassohn, Erg.-Bd. zum Archiv f. Dermatol. u. Syphilis, Festschrift f. *Kaposi*. — *Jadassohn*, Dermatol. Zeitschr. **26** (Kriegstagung d. Berl. dermat. Gesellschaft). — *Bettmann*, Dermatol. Zeitschr. 1901. — *Pinkus*, Arch. f. Dermatol. u. Syphilis **60**. — *Jessner, Max*, Arch. f. Dermatol. u. Syphilis **144**. — *Lennhoff*, Berl. klin. Wochenschrift 1920, Nr. 33.; Verhandl. d. med. Ges. Magdeburg, 19. Okt. 1922. — *Leschinski*, Inaug.-Diss., Breslau 1921. — *Jadassohn*, Dermatol. Wochenschr. 1923, Nr. 12. — *Buschke-Sklarz*, Dermatol. Wochenschr. 1923, Nr. 24.

Berichtigung.

In Bd. 145 des Archivs (Kongreßbericht) heißt es auf S. 187, Zeile 9 von oben: Hautsympathicus statt Hauptsympathicus.

Autorenverzeichnis.

ARCHIV
FÜR
DERMATOLOGIE UND SYPHILIS

BEGRÜNDET VON H. AUSPITZ UND F. J. PICK

KONGRESSORGAN
DER DEUTSCHEN DERMATOLOGISCHEN GESELLSCHAFT

UNTER MITWIRKUNG VON

ALMKVIST-STOCKHOLM, AMICIS-NEAPEL, BOAS-KOPENHAGEN, BRUCK-ALTONA, BRUHNS-BERLIN, BUSCHKE-BERLIN, CEDERCREUTZ-HELSINGFORS, CRONQUIST-MALMÖ, DELBANCO-HAMBURG, DOHI-TOKIO, EHLERS-KOPENHAGEN, FABRY-DORTMUND, FREUND-WIEN, FRIEBOES-ROSTOCK, GALEWSKY-DRESDEN, GROUVEN-HALLE, HAMMER-STUTTGART, HAUCK-ERLANGEN, HELLER-BERLIN, HEUCK-MÜNCHEN, HOCHSINGER-WIEN, JANOVSKY-PRAG, JESIONEK-GIESSEN, JOSEPH-BERLIN, JULIUSBERG-BRAUNSCHWEIG, KLOTZ-NEW YORK, KRZYSZTALOWICZ-WARSCHAU, KUZNITZKY-BRESLAU, KYRLE-WIEN, LEDERMANN-BERLIN, LINSER-TÜBINGEN, LIPSCHÜTZ-WIEN, LUITHLEN-WIEN, LUKASIEWICZ-LEMBERG, MAJOCCHI-BOLOGNA, MARTINOTTI-BOLOGNA, MATZENAUER-GRAZ, MEIROWSKY-KÖLN, MERK-INNSBRUCK, NOBL-WIEN, OPPENHEIM-WIEN, PHILIPPSON-PALERMO, PINKUS-BERLIN, REENSTIERNA-STOCKHOLM, REYN-KOPENHAGEN, RIECKE-GÖTTINGEN, ROSENTHAL-BERLIN, ROST-FREIBURG, RUSCH-WIEN, SCHERBER-WIEN, SCHÖNFELD-GREIFSWALD, SCHUMACHER II-AACHEN, SCHÜTZ-FRANKFURT A. M., SEIFERT-WÜRZBUG, SPIETHOFF-JENA, STERN-DÜSSELDORF, TÖRÖK-BUDAPEST, TOUTON-WIESBADEN, ULLMANN-WIEN, VÖRNER-LEIPZIG, VOLK-WIEN, VOLLMER-KREUZNACH, WAELSCH-PRAG, WECHSELMANN-BERLIN, WINKLER-LUZERN, WINTERNITZ-PRAG, v. ZEISSL-WIEN, ZINSSER-KÖLN

UND IN GEMEINSCHAFT MIT

ARNDT BERLIN, ARNING HAMBURG, BETTMANN HEIDELBERG, BLOCH ZÜRICH, CZERNY BERLIN, EHRMANN WIEN, FINGER WIEN

HERXHEIMER FRANKFURT A. M., HOFFMANN BONN, KLINGMÜLLER KIEL, KREIBICH PRAG, v. NOORDEN FRANKFURT A. M.

RIEHL WIEN, RILLE LEIPZIG, SCHOLTZ KÖNIGSBERG, ZIELER WÜRZBURG, v. ZUMBUSCH MÜNCHEN

HERAUSGEGEBEN VON

J. JADASSOHN-BRESLAU UND W. PICK-TEPLITZ-SCHÖNAU

147. BAND

MIT 78 ABBILDUNGEN IM TEXT UND AUF 5 TAFELN



BERLIN
VERLAG VON JULIUS SPRINGER
1924

Druck der Spamerschen Buchdruckerei in Leipzig

Inhaltsverzeichnis.

Seite

3. Heft. (Ausgegeben am 15. August 1924.)

(Aus der Universitäts-Hautklinik und -Poliklinik in München [Vorstand: Prof. *L. R. v. Zumbusch*].)

Über die Bedeutung der Erbanlagen für die Entstehung der Muttermäler.

Von
Hermann Werner Siemens.

Mit 5 Textabbildungen.

(Eingegangen am 6. Oktober 1923.)[1]

Inhalt.

A. Einleitung.

1. Die bisherigen Anschauungen über die Ätiologie der Muttermäler.

Der Begriff des *Muttermals*, *Naevus maternus*, war ursprünglich nicht nur klinisch, sondern in ausgesprochener Weise auch *ätiologisch* begrenzt. Denn die alten Auoren bezeichneten als Naevi alle angeborenen Veränderungen der Haut, „welche man gemeiniglich den

[1]) Die Arbeit wurde im Dezember 1922 fertiggestellt. Ihre Einsendung an die Schriftleitung des Archivs hat sich durch äußere Umstände um fast 1 Jahr verzögert.

von der Mutter empfundenen und auf den Foetus übertragenen Eindrücken zuschreibt" (*Cazenave* und *Schedel*). Allerdings hat die Wissenschaft gegen diese ätiologische Erklärung, gegen diese erste „Naevustheorie" frühzeitig Stellung genommen. Schon *Bateman* definiert die Naevi kurz als „angeborene Flecken und Mißfärbungen der Haut" und bezeichnet den Ursprung dieser angeborenen Deformitäten im Gegensatz zu der volkstümlichen Theorie als „unerklärbar"; in voller Übereinstimmung hiermit steht der lapidare, noch heute gültige Satz von *Cazenave* und *Schedel*: „*Die nächste Ursache der Muttermäler ist ganz unbekannt.*"

Hiermit war also jene erste ätiologische Naevustheorie, der die Naevi ihren Namen verdanken, bereits überwunden, und der ätiologische Faktor in der Naevusdefinition flüchtete sich in die „angeborene" Natur dieser Hautleiden. Freilich hatte schon *Bateman* im Gegensatz zu seiner eigenen Definition gelehrt: „Mäler sind nicht immer angeboren", aber *Hebra* setzte seine große Autorität für die Idee ein, daß nur diejenigen Mäler, welche im Momente der Geburt vorhanden sind, als Naevi bezeichnet werden dürften. *Kaposi* schloß sich seinem Lehrer an, und man unterschied nunmehr *angeborene* Pigmentflecke („Naevi") und *erworbene* („Chloasmata"). Diese künstliche Einteilung konnte sich jedoch nicht halten. Die alten Beobachtungen *Batemans*, welcher den angeborenen Mälern völlig analoge Gebilde während des Lebens auftreten sah, wurden immer wieder bestätigt, und es zeigte sich, daß diejenigen Gebilde, deren Vereinigung in die große Gruppe der Naevi ein praktisches Bedürfnis ist, sehr häufig, *ja sogar in der Mehrzahl der Fälle* erst im Lauf der extrauterinen Entwicklung, nicht selten selbst in höherem Alter manifest werden (Naevi tardi). Man verlangte deshalb sehr bald von den Naevi nicht mehr, daß sie konnatal, d. h. im Moment der Geburt vorhanden, sondern nur, daß sie „*kongenital*" seien, d. h., daß sie von dem Kinde entweder manifest „oder in der Anlage" (*Martius*) mit auf die Welt gebracht würden. Dies war der letzte Rest ätiologischer Vorstellungen, welcher sich in dem Naevusbegriff erhalten hatte: Die Naevi sind — gleichgültig, wann sie auftreten — „kongenital".

Der Begriff des Kongenitalen besagt aber nur etwas Negatives; er besagt nur, daß die Ursache der Naevi *nicht* in exogenen, post partum wirkenden Einflüssen liegt. Er sagt also eigentlich nur etwas aus über die *Zeit*, in der die Ursache wirkt (nämlich vor der Geburt), nichts aber über die Natur dieser Ursache selbst. Die Ursache kann verschieden sein, vor allem kann sie erblich oder nichterblich sein. Die Naevi sind folglich „hereditär veranlagte oder embryonal angelegte" Mißbildungen (*Unna*). Ätiologisch also wohl eine gewisse Einschränkung, aber immer noch ein weiter Komplex!

Je mehr der ätiologische Faktor in der Naevusdefinition zurückgedrängt wurde, um so stärker mußte die klinische Fassung des Begriffs in den Vordergrund treten. Betont wurde vor allem das durch die Farbe oder durch die Form der Oberfläche bedingte Abweichen vom Bau der normalen Haut (*Rayer*), die Beständigkeit (*Rayer*), die beschränkte Ausdehnung („cirkumscripte Mißbildungen der Haut und der angrenzenden Schleimhäute", *Jadassohn*) und die hyperplastische Natur („Gewebsüberschuß über das Normale", *Jadassohn*). Entsprechend diesen Indizien wurde die Naevusgruppe immer mehr erweitert, und es fanden in ihr eine ganze Reihe von Dermatosen Aufnahme, die dem ursprünglichen Begriff des Muttermals ganz fern gestanden hatten (z. B. Keratoma palmare et plantare, Hautmanifestationen der tuberösen Sklerose, Syringom, Morbus Darier u. a.). Allerdings konnte über die Zugehörigkeit dieser Leiden zu den Naevi ebenso wie über die Dignität der genannten klinischen Charakteristika unter den Autoren keine Einigung erzielt werden.

Bei den Erörterungen, was alles zu den Naevi zu rechnen ist, wurde der Gesichtspunkt der Erblichkeit niemals aus dem Auge verloren, da ja die Tatsache der Erblichkeit als Beweis der „kongenitalen" Natur benutzt werden konnte. Die Tatsache der Erblichkeit gewisser Hautleiden wurde daher von den verschiedensten Autoren und immer wieder als Argument für die Zugehörigkeit dieser Leiden zur Naevusgruppe verwendet. Aber erst *Meirowsky* und *Leven* machten in programmatischer Weise den Versuch, den Naevusbegriff unter Berücksichtigung des Erblichkeitsmomentes *ätiologisch* zu begrenzen. Sie erklärten alle klinischen Indizien als unzuverlässig und faßten unter dem Namen Naevus alle diejenigen Hautveränderungen zusammen, deren ursächliche Entstehung in das Idioplasma verlegt werden muß. Nach ihren Darlegungen sind auch diejenigen Naevi, für die *Unna* vorsichtigerweise den Ausdruck „embryonal angelegt" gebraucht hatte, sämtlich durch Zustandsänderungen der Erbmasse bedingt, und sie bezeichnen folglich als Naevi *„alle hereditär veranlagten*, zu den verschiedenen Zeiten des Lebens sichtbar werdenden, durch Farbe oder Form der Oberfläche auffallenden, *diffusen oder umschriebenen Anomalien der Haut*".

Diese Definition will nicht eine Einschränkung des bisherigen Naevusbegriffs geben; sie will nicht die Forderung erheben, daß von den bisher als Naevi bezeichneten Gebilden nur die idiotypisch (erbbildlich) bedingten weiterhin so genannt werden dürften, und daß die nichterblichen Gebilde anderen Krankheitsgruppen zuzuweisen seien. Die Definition *Meirowskys* will im Gegenteil den Naevusbegriff auf alle idioplasmatisch bedingten Veränderungen der Hautdecke *erweitern* und — was für uns das Wichtige ist — gleichzeitig eine *ätiologische Er-*

klärung der Naevi geben. Diese ätiologische Erklärung liegt in der Idee, daß *alles*, was man bisher als Muttermal zu bezeichnen pflegte, durch pathologische Erbanlagen bedingt ist.

2. *Die bisherigen Beweise für die erbliche Bedingtheit der Muttermäler.*

Die Ausführungen von *Meirowsky* und *Leven* haben in der dermatologischen Literatur eine sehr günstige Aufnahme gefunden, und im Anschluß an sie hat sich die Überzeugung von der erblichen Bedingtheit aller Muttermäler immer mehr durchzusetzen vermocht.

Die Beweisführung *Meirowskys* gründet sich auf verschiedene Punkte. Die schon lange bekannte Tatsache, daß es Naevi gibt, welche offenbar atavistische, und solche, die offenbar erbliche Bildungen sind, wird an dem Beispiel des Mongolenflecks und der Scheckung erläutert und im Anschluß hieran auf sämtliche Muttermäler verallgemeinert. Durch vergleichende Untersuchungen über die Lokalisation und Systematisation der Mäler einerseits, der Tierzeichnung andererseits wird die große Ähnlichkeit zwischen diesen beiden Hauterscheinungen in helles Licht gerückt. Das familiäre Auftreten von Muttermälern wird an einer Reihe in der Literatur aufgefundener und selbst beobachteter Beispiele veranschaulicht (*Meirowsky* und *Bruck*).

Aber trotz allem: es ist leicht ersichtlich, daß *Meirowsky* und *Leven* eine zwingende Beweisführung nicht geglückt ist. Daß die Verfasser die beim Mongolenfleck und bei der Scheckung vorliegenden Befunde auf alle übrigen Naevi ausdehnen, kann leicht als eine unzulässige Verallgemeinerung empfunden werden; der „Beweis" liegt hier schließlich doch nur in der *Vermutung*, daß das, was für einzelne Naevi Geltung hat, für alle gelten müßte. Bei der an einem großen Material erwiesenen Übereinstimmung der Naevussystematisation mit der Tierzeichnung bleibt die Frage offen, ob es sich hier nicht vielleicht lediglich um eine *äußere* Ähnlichkeit handelt; der Punkt, auf den es allein ankommt: ob eine Wesensgleichheit beider Hauterscheinungen vorliegt, kann also durch das sorgfältig zusammengetragene Material niemals mit Sicherheit entschieden werden. Auch die Beobachtungen familiärer Naevi geben keine befriedigende Aufklärung, denn es handelt sich hier meist um Fälle, die auch klinisch mit den gewöhnlichen typischen Muttermälern nicht übereinstimmen. Bei den gewöhnlichen pigmentierten, erhabenen, pilierten oder hyperkeratotischen Muttermälern ist im Gegenteil familiäres Auftreten so außerordentlich selten beschrieben worden (anscheinend nur von *Samuel* und *Solger*), daß diese Befunde als Ausnahmen von der Regel eher *gegen* als *für* die erbliche Bedingtheit der Mäler sprechen. *Eindeutiges Material zur Beurteilung der Frage nach der erblichen Bedingtheit der Naevi existiert also trotz der fleißigen und interessanten Arbeiten Meirowskys und Levens bisher noch nicht*; und wenn

wir über diese Frage irgendeine Sicherheit erlangen wollen, so erscheinen neue Untersuchungen unbedingt notwendig. Das Problem ist nur, wie solche Untersuchungen, die *eindeutige* Unterlagen liefern, anzustellen sind.

Diejenige Methode nämlich, die uns sonst in der menschlichen Erbpathologie als Grundlage der Forschung gedient hat: die Beobachtung und statistische Bearbeitung *familiärer Krankheitshäufung*, läßt uns bei den Naevi vollkommen im Stich. Ich erwähnte schon, daß familiäres Auftreten bei typischen Muttermälern, trotzdem diese Gebilde doch gar nicht besonders selten sind, anscheinend erst in zwei Fällen gefunden worden ist. Aber selbst diese beiden Fälle bieten noch Besonderheiten dar, welche die Beweiskraft, die ihnen ja an sich schon nicht innewohnt (denn bei der Beweisführung würde es sich ja um die *Häufung* familiären Auftretens handeln!), noch erheblich vermindert. Bei *Samuel* nämlich handelt es sich nur um eine kurze Demonstration ohne nähere Angaben und genaueren klinischen Befund; *Solger* gibt gleichfalls nur eine ganz kurze Beschreibung, und die Naevi sind bei ihm nach der Lokalisation (welche übrigens in den einzelnen Fällen nicht einmal völlig übereinstimmt!) und nach der Form so beschaffen, wie sie allgemein häufig angetroffen werden, so daß sich der Gedanke, es möchte sich hier um ein rein zufälliges Zusammentreffen handeln, geradezu aufdrängt, zum mindesten aber nicht von der Hand weisen läßt.

Wäre familiäre Häufung von Muttermälern oft beobachtet, so wäre damit die erbliche Natur der Naevi so gut wie bewiesen. Die Tatsache, daß familiäre Häufung fehlt, gestattet jedoch nicht den umgekehrten Schluß, nämlich daß die Muttermäler durch die Wirkung äußerer, nichterblicher Faktoren entstünden. Die familiäre Häufung, die bei monohybrid-dominanten Leiden sehr groß ist, bezieht sich ja schon bei monohybrid-recessiven fast nur noch auf die Geschwister. Noch viel seltener aber läßt sich die familiäre Häufung bei solchen Merkmalen finden, die in komplizierter, polyider (vielanlagiger) Weise erblich bedingt sind. Gerade bei den Naevi aber haben wir Gründe, eine sehr komplizierte erbliche Bedingtheit für möglich zu halten, denn die Naevi werden häufig als Atavismen aufgefaßt, und die typischen Atavismen sind durch die komplizierte Art ihrer erblichen Bedingtheit gekennzeichnet. Das Fehlen einer familiären Häufung bei den Naevi kann also niemals beweisen, daß sie paratypische (nichterbliche) Bildungen sind, und die Frage nach der erblichen Bedingtheit der Muttermäler läßt sich folglich durch Familienuntersuchungen *auch nicht einmal in negativem Sinne* klären.

Ebensowenig läßt sich durch Untersuchung und Vergleichung verschiedener Menschenrassen vorwärts kommen. Über eine *verschiedene*

Häufigkeit der Naevi bei verschiedenen Menschenrassen habe ich bisher nur eine Angabe finden können, die sich auf die conjunctivalen Naevi bezieht. Diese sollen bei den Eingeborenen von Niederländisch-Indien wesentlich häufiger sein und wesentlich seltener zu maligner Entartung führen als bei uns (*Jendralsky*). Einen eindeutigen Schluß bezüglich der Erblichkeit gestattet diese Angabe aber natürlich nicht. Es läßt sich nicht ausschließen, daß die conjunctivalen Naevi durch äußere Faktoren hervorgerufen werden, welche auf die Eingeborenen in Indien viel häufiger einwirken als auf uns. Es wäre ferner möglich, daß die eventuellen naevuserzeugenden Außenfaktoren jene Farbigen und uns in gleicher Weise treffen, und daß sich der Unterschied durch eine größere, erblich bedingte Disposition zur Naevusbildung bei den Einwohnern Indiens erklärt. Unter dieser Voraussetzung würde zwar ein erbliches Moment mit im Spiele sein, die ausschlaggebende Ursache für die Naevusbildung wäre aber auch dann noch in äußeren Faktoren zu suchen. So besagen also Beobachtungen, welche über Unterschiede in der Häufigkeit der Naevi bei verschiedenen Menschenrassen gemacht werden, in vererbungsbiologischer Beziehung unmittelbar gar nichts, sondern lassen das Feld frei für die allerverschiedensten Erklärungsmöglichkeiten.

Die *rassenpathologische* Forschung verspricht folglich für die Aufklärung der Naevusgenese genau so wenig wie die *familienpathologische*. *Das Erblichkeitsproblem erscheint folglich bei den Naevi völlig unlösbar*, wenn man sich auf die bisher angewandten Methoden beschränkt.

Ich habe deshalb versucht, der Frage durch eine Methode näherzutreten, welche bisher in der menschlichen Pathologie überhaupt noch nicht systematisch angewendet wurde, nämlich *durch die Methode zwillingspathologischer Untersuchungen*. Über die Bedeutung dieser Methode und ihre Leistungsfähigkeit für die ätiologische Forschung habe ich an anderer Stelle ausführliche Darlegungen gemacht („*Die Zwillingspathologie*. Ihre Bedeutung, ihre Methodik, ihre bisherigen Ergebnisse.“ Berlin, J. Springer 1923/24). Ich muß mich deshalb hier darauf beschränken, das dort Gesagte ohne nähere Begründung in einigen kurzen Leitsätzen zusammenzufassen.

Was die Zwillingspathologie speziell für die Naevusforschung leisten kann, werden meine Untersuchungen zeigen. Die Muttermäler sind für die zwillingspathologische Forschung ein sehr günstiges Objekt, denn ihre häufigen Formen sind im schulpflichtigen Alter bei jedem Menschen bereits in größerer Zahl anzutreffen, und sie bieten im einzelnen so viele Abweichungen und seltene Variationen dar, daß auch ein relativ geringes Material schon bündige Schlüsse gestattet. Die Zwillingspathologie scheint mir deshalb eine Arbeitsmethode, welche fähig ist, auf die Frage nach den Beziehungen zwischen Erbbild und Muttermälern eine eindeutige Antwort zu geben.

B. Eigene Untersuchungen und statistische Bearbeitung der Befunde.

1. Die Methodik.

1. Die Vererbungsforschung beim Menschen und die experimentelle Vererbungsforschung bei Tieren und Pflanzen unterscheiden sich im wesentlichen nur durch die *Art der Materialbeschaffung*. Die eigentliche Methodik ist bei beiden die *Statistik*; sie erforscht die Häufung eines bestimmten Merkmals innerhalb bestimmter Gruppen verwandter Lebewesen.

2. Es ist möglich und erscheint vom methodologischen Standpunkt aus zweckmäßig, die Vererbungspathologie einzuteilen nach den Gruppen, innerhalb derer die Häufung des zu erforschenden Merkmals bearbeitet wird. Ich unterscheide demgemäß eine *rassenpathologische*, eine *familienpathologische* und eine *zwillingspathologische* Erbforschung.

3. Durch die Zwillingspathologie sind Fragen lösbar, welche die rassen- und die familienpathologische Forschung niemals beantworten können. Die Zwillingspathologie ist daher *eine eigene, der Rassen- und Familienpathologie koordinierte*, durch keine andere Untersuchung ersetzbare *Forschungsmethode*.

4. Mit Hilfe der Zwillingspathologie ist es möglich, *Nichterblichkeit* von Merkmalen *zu beweisen*; es ist ferner mit ihrer Hilfe möglich, *Erblichkeit auch bei solchen Leiden sicherzustellen, die infolge polyider Bedingtheit keine nachweisbare familiäre Häufung zeigen*. Die zwillingspathologische Methode erleichtert außerdem die erbbiologische Erforschung von Leiden, welche bezüglich ihrer Intensität im Laufe des Lebens starke Änderungen erfahren.

5. Eine Verschiedenheit identischer (eineiiger, homologer) Zwillinge in bezug auf ein Leiden gestattet in der Regel ohne weiteres den Schluß auf nichterbliche Bedingtheit des betreffenden Leidens, da identische Zwillinge der Regel nach in ihren sämtlichen Erbanlagen übereinstimmen; eine Gleichheit identischer Zwillinge in bezug auf ein Leiden gestattet einen Schluß auf erbliche Bedingtheit des betreffenden Leidens jedoch nur dann, wenn es unwahrscheinlich ist, daß wir es mit einer Wirkung der gleichen Umwelt zu tun haben (Kontagiosität!).

6. Da die Umwelt bei nichtidentischen Zwillingen im allgemeinen ebenfalls gleich zu sein pflegt, kann man sich durch Kontrolle mit den Befunden bei nichtidentischen Zwillingen ein Urteil darüber verschaffen, bis zu welchem Grade ein bei beiden Zwillingen vorhandenes Leiden als Folgezustand der übereinstimmenden Umwelt anzusehen ist.

7. Überhaupt bestand der Mangel der bisherigen Zwillingsforschung nicht nur darin, daß sie nur von Anthropologen geübt wurde, d. h., daß sie sich nur auf nichtpathologische Merkmale erstreckte, sondern vor allem in dem Umstande, daß es unterlassen wurde, sich *durch*

gleichzeitige Untersuchung nichtidentischer Zwillinge ein repräsentatives Vergleichsmaterial zu schaffen. Die Untersuchung nichtidentischer Zwillinge gestattet uns aber, die an identischen Zwillingen erhobenen Befunde in besonderer Weise auszuwerten.

8. Der Vergleich mit den nichtidentischen Zwillingen setzt uns nämlich nicht nur in den Stand, die erbbiologische Bedeutung der an identischen Zwillingen erhobenen Befunde viel sicherer zu beurteilen, sondern er ermöglicht uns auch eine Kontrolle der Ergebnisse, welche mit Hilfe der Familienpathologie bezüglich der *Vererbungsmodi* der einzelnen Leiden gefunden wurden. Denn das Verhältnis derjenigen Paare, in denen nur ein Zwilling behaftet ist (+ θ - Paare), zu jenen, in denen beide Zwillinge behaftet sind (+ + - Paare), liefert für identische und für nichtidentische Paare je nach der Paravariabilität *und je nach dem Vererbungsmodus* wechselnde, theoretisch leicht errechenbare, gesetzmäßige Zahlen.

9. Jedes Leiden, das idiotypisch bedingt ist, muß bei identischen Zwillingen häufiger gemeinsam angetroffen werden als bei nichtidentischen und bei diesen wieder häufiger gemeinsam als bei Nichtgeschwistern. Dieser Satz kann als *zwillingspathologische Vererbungsregel* bezeichnet werden; er folgt aus der Tatsache, daß die Erbähnlichkeit identischer Zwillinge im Durchschnitt größer sein muß als die nichtidentischer Zwillinge.

10. Nach der zwillingspathologischen Vererbungsregel ist es ein Indizium der Erblichkeit, wenn die Ähnlichkeit nichtidentischer Zwillinge in bezug auf ein bestimmtes Leiden geringer ist als die Ähnlichkeit identischer Zwillinge. Diese Tatsache gestattet es, sich darüber ein Urteil zu bilden, wie groß selbst bei paratypischen Leiden (d. h. Leiden, deren entscheidende Ursache in nichterblichen Faktoren zu suchen ist) die ihnen zugrunde liegende idiotypische Disposition ungefähr ist. Mit Hilfe der Zwillingspathologie läßt sich also sogar eine *idiotypische Disposition nichterblicher Leiden* feststellen bzw. ausschließen.

11. Die prinzipielle Bedeutung der Zwillingsforschung für die Vererbungspathologie läßt sich durch einen Vergleich veranschaulichen; man kann nämlich die Familienpathologie zu den Kreuzungsexperimenten, die Zwillingspathologie zu den Versuchen mit reinen Linien in Parallele stellen. Wie nun die Familienpathologie einerseits, die Kreuzungsexperimente andererseits es gestatten, den Gang der Erbanlagen durch die Generationen zu verfolgen und über ihre Erblichkeitsmodi unmittelbare Aufklärung zu gewinnen, so verhilft uns die Zwillingspathologie gleich den Versuchen mit reinen Linien zu einer Kenntnis über das idiotypische Radikal der untersuchten Organismen. Die Zwillingspathologie wird sich deshalb, sobald ihre ersten umfangreicheren Ergebnisse vorliegen, aus der gesamten Vererbungspathologie

des Menschen genau so wenig wegdenken lassen, wie die *Johannsen*schen Versuche aus der botanischen Vererbungslehre.

12. Die Diagnose der Eineiigkeit ohne Eihautbefund ist im einzelnen Fall kaum mit absoluter Sicherheit zu stellen. Für die Zwillingspathologie ist das aber auch nicht notwendig, soweit sie sich nicht auf einen einzelnen Fall, sondern auf eine Reihe von Fällen stützt. Denn durch genaue Prüfung der Zwillinge auf Übereinstimmung einer größeren Anzahl als erblich bekannter Merkmale (Augenfarbe, Haarfarbe, Hautfarbe, Haarform usw.), ist *für den Durchschnitt der Fälle* eine praktisch vollkommen genügende Sicherheit über die Ein- bzw. Zweieiigkeit zu erreichen.

2. Das Material.

Meine bisherigen Untersuchungen stützen sich auf 136 Personen, die meist im schulpflichtigen Alter standen; ein kleiner Teil war der Schule schon entwachsen. Die 136 Fälle verteilen sich auf 45 Paare identischer und 23 Paare nichtidentischer Zwillinge. Auch die nichtidentischen Zwillinge sind meist gleichen Geschlechts; nur 1 Fall macht davon eine Ausnahme. Für den Nachweis der Namen und der Anschriften der Zwillinge bin ich der Münchener Stadtschulbehörde sowie den einzelnen Schulvorstehern und Lehrern, ferner dem Vorsitzenden der Stadtschulärzte, Herrn Prof. *Gudden*, zu Dank verpflichtet. Herr Prof. *Martin* und Herr Dr. *Scheidt*, Assistent des Anthropologischen Instituts, unterstützten mich in liebenswürdiger Weise bei der Anfertigung von Photographien. Herrn Priv.-Doz. Dr. *Lenz* danke ich wertvollen Rat bei der Wahl und Anwendung der statistischen Methoden.

Die untersuchten Kinder entstammen den Volksschulen, Hilfsschulen und Fortbildungsschulen der Stadt München.

Mein ursprünglicher Plan war, lediglich Aufnahmen über Zahl, Lokalisation und Form der Naevi zu machen. Im Laufe der Untersuchungen kam mir aber sehr bald die prinzipielle Bedeutung der zwillingspathologischen Forschung und die Reichhaltigkeit des hier verschlossenen Materials zum Bewußtsein, so daß ich schließlich dazu überging, mir ein größeres Untersuchungsprogramm auszuarbeiten, welches zwar Hautbefunde in erster Linie berücksichtigt, aber auch Mißbildungen und Krankheiten anderer Art in den Kreis der Beobachtung zieht und auch eine Reihe anamnestischer Daten in sich schließt. Immerhin behielt ich den Hauptzweck meiner Untersuchungen, die Erforschung der Beziehungen zwischen Erbbild und Muttermälern, besonders im Auge und möchte deshalb über die von mir in dieser Hinsicht erzielten Ergebnisse hier gesondert berichten[1]).

---

[1]) Meine übrigen Befunde sind unterdessen in Form einer kleinen Monographie erschienen: „*Die Zwillingspathologie.* Ihre Bedeutung, ihre Methodik, ihre bisherigen Ergebnisse." J. Springer, Berlin 1924. Vgl. auch: „Unter-

Meine Naevusuntersuchungen umfassen drei Gruppen von Naevi. Die *erste Gruppe* bilden die Muttermäler im engeren Sinne dieses Wortes, also die glatten pigmentierten, elevierten pigmentierten und elevierten nichtpigmentierten Naevi, die zuweilen auch in stärkerer Weise behaart sind, und deren glatte Formen oft, deren elevierte meist die sog. Naevuszellen enthalten. Die *zweite Gruppe* bilden die Gefäßmäler, im weitesten Sinne dieses Wortes, also einschließlich des sog. Angioma senile und der Teleangiektasien verschiedenster Art und Lokalisation. Die *dritte Gruppe* schließlich umfaßt solche Gebilde, deren Zugehörigkeit zu den Naevi umstritten ist (z. B. Milien, Talgretentionscysten usw.), und solche, die ohne histologische Untersuchung nicht sicher diagnostiziert werden konnten.

Alle beobachteten Naevi wurden von mir in *Pick*sche Lokalisationstabellen eingetragen. Von besonderen Mälern wurde eine genaue Beschreibung angefertigt, die häufigen Formen wurden mit Nummern versehen, aus denen ihre Größe, ihr Pigmentgehalt und ihre Form (glatt oder erhaben) abzulesen waren. Das auf diese Weise gesammelte Material wurde aus den Lokalisationstabellen später ausgezogen und in besondere Schemata eingetragen, welche eine bequeme Auszählung der Naevi unter Berücksichtigung ihrer Lokalisation und ihrer Form ermöglichten.

3. Die Bedeutung der Erbanlagen für die Pigmentmäler.

Bei den 45 Paaren identischer Zwillinge zählte ich insgesamt 1783 Naevi der ersten Gruppe. Personen ohne Naevi, die im schulpflichtigen Alter bereits sehr selten sind, waren unter meinem Material nicht vorhanden. Die geringsten Naevuszahlen fand ich bei zwei 9jährigen Mädchen, die nur 1 bzw. 5 Naevi hatten, ferner bei dem einzigen meiner Paare, welches noch nicht in die Schule ging, zwei 5jährigen Knaben, bei denen ich 4 bzw. 6 Naevi zählte, und schließlich bei zwei 12jährigen Mädchen, die 4 bzw. 7, und bei zwei 15jährigen, die 5 bzw. 8 Naevi hatten. Im Durchschnitt besaßen meine identischen Zwillinge 18,6 der gewöhnlichen glatten und erhabenen Naevi pro Person. Die Zahl ist eine recht hohe; *Michel* fand als Höchstzahl für den Erwachsenen 13,9 Naevi. Um so bemerkenswerter ist es, daß mir unter diesen zahlreichen Naevi solche mit übereinstimmender Lokalisation bei beiden Geschwistern nicht aufgefallen sind. Rein zufällig muß sich ja angesichts der Häufigkeit der Naevi eine solche Übereinstimmung gelegentlich er-

suchungen über die Ätiologie der Naevi." Dieses Arch. 1924; „Die Leistungsfähigkeit der zwillingspathologischen Arbeitsmethode für die ätiologische Forschung". Münch. med. Wochenschr. 1924, S. 11; „Einige Ergebnisse zwillingspathologischer Forschung auf dem Gebiete der Hautkrankheiten". Klin. Wochenschr. 1924.

eignen. Es bleibt jedoch eine ausgesprochene Regel, daß identische Zwillinge ihre gewöhnlichen Naevi nicht an gleichen Stellen haben. *Die Lokalisation der gewöhnlichen glatten und erhabenen Naevi wird also ganz sicher nicht entscheidend durch die Erbanlagen bestimmt.*

Das gleiche gilt aber — wenigstens im großen — auch für die *Zahl* der vorhandenen Naevi. Der Naevusreichtum zeigt bei identischen Zwillingen oft sehr erhebliche Unterschiede. In zwei Fällen hatte der eine Zwilling dreimal soviel Naevi als der andere (1 : 6 bzw. 7 : 21). Betrachtet man die elevierten Naevi getrennt, so lassen sich sogar 8 Paare finden, in denen der eine Zwilling mindestens dreimal soviel Naevi hatte als der andere; die absoluten Zahlen sind hier: 0 : 3, 0 : 7, 1 : 4, 1 : 5, 2 : 9, 3 : 9, 4 : 12 und 5 : 16. *Auch die Zahl der Naevi ist also sicher nicht in entscheidender Weise von den Erbanlagen abhängig.*

Was die spezielle *Form* der Naevi anlangt, so zeigt schon die erste flüchtige Beobachtung, daß auch sie bei erblich identischen Personen sehr verschieden sein kann und oft sehr verschieden ist, *daß folglich auch die spezielle Form der Naevi nicht einfach ein Ausdruck der idiotypischen Konstitution ist,* sondern der Regel nach durch andere, nichterbliche Faktoren unbekannter Art bestimmt wird.

Wenn wir bei einem Individuum an einer bestimmten Stelle, z. B. am linken Unterarm, einen der so außerordentlich häufigen Naevi, also etwa einen stecknadelkopfgroßen pigmentierten, leicht erhabenen Linsenfleck antreffen, so dürfen wir folglich bei einem erblich identischen Individuum an der gleichen Stelle keinerlei Veränderung erwarten. Ja, wir dürfen, wenn der Naevus eine Besonderheit, z. B. einige längere Lanugos, besitzt, nicht einmal erwarten, bei dem erblich identischen Zwillingsgeschwister nun an *anderer* Stelle einen ähnlichen oder gar gleichen Naevus anzutreffen. Diese Erfahrung aber wird am kürzesten und prägnantesten in den Satz zusammengefaßt: *Der einzelne Naevus ist paratypischer, nichterblicher Natur.* Die Naevi sind sogar praktisch die wichtigsten Unterscheidungsmerkmale erwachsener erbgleicher Zwillinge und könnten in diesem Sinne auch vom forensischen Standpunkt aus Beachtung finden.

Was für den gewöhnlichen Linsenfleck gilt, das könnte in gleicher Weise auch für die größeren und selteneren Naevi bis hinauf zu den sog. Tierfellnaevi und den systematisierten Naevi gelten, da ja klinisch und histologisch zwischen dem Linsenfleck und den großen, seltenen, ausgesprochenen „Muttermälern" nirgends eine sichere Grenze besteht. Durchmustern wir daraufhin unser Material, so kann die Antwort nicht zweifelhaft sein. Elevierte Pigmentnaevi von reichlich Linsengröße wurden in einer ganzen Reihe von Fällen von mir beobachtet; in jedem Falle aber war der andere Zwilling frei. Diese größeren elevierten Pigmentnaevi sind teils mit Haaren bedeckt, teils nicht; im

letzteren Falle sind sie meist nur wenig erhaben. Sehe ich von denjenigen Mälern, die Linsengröße nicht überschritten, ab, so bleiben doch immer noch 12 Fälle übrig, die sich auf 10 verschiedene Zwillingspaare verteilen. Von diesen Fällen sind 5 nicht piliert: bei Fall 14 handelt es sich um einen über linsengroßen, gut erhabenen Pigmentnaevus am Rücken zwischen den Scapulae, bei Fall 16 um einen gleichen Naevus in der linken Weiche und bei Fall 22 um ein ebenso großes, flach erhabenes Pigmentmal mit deutlich verstärktem Hautrelief an der Volarseite des linken Handgelenks; im Fall 42 hat der eine Zwilling einen linsengroßen ebensolchen Naevus über der linken Scapula und gleichzeitig einen klinisch identischen, jedoch halbpfenniggroßen am Bauch dicht über der linken Inguinalfalte; im Fall 34 schließlich besteht ein gut markstückgroßer, flach erhabener, stark pigmentierter, ovaler Naevus mit vergröbertem Hautrelief zwischen Nabel und rechter Inguinalfalte.

Meine Beobachtungen an *behaarten* Pigmentnaevi sind ganz analog. Bei Fall 21 fand ich auf der behaarten Kopfhaut am Hinterkopf einen fast pfenniggroßen runden Pigmentnaevus, der deutlich erhaben ist, und auf dem die sonst anscheinend nicht veränderten Haare abnorm große Abstände voneinander zeigen; Fall 43 zeigte dadurch eine Besonderheit, daß der 5 $\times$ 5 mm große elevierte Naevus nur stellenweise hyperpigmentiert ist; auf ihm stehen nur wenige, zwar abnorm lange, aber fast farblose Haare; im Falle 20 fielen bei dem einen Zwilling *zwei* ungewöhnlich große Naevi auf: ein reichlich linsengroßes, nicht piliertes, gut erhabenes Pigmentmal am Rücken zwischen den Schulterblättern und ein fast pfenniggroßer elevierter, stark pigmentierter Naevus handbreit oberhalb des Nabels, der mit blonden Haaren bedeckt ist. Dieser Naevus ist angeboren; schon die Hebamme machte unmittelbar nach der Entbindung darauf aufmerksam. Um so bemerkenswerter ist es, daß auch ein solches angeborenes Muttermal, das selbst den strengen Anforderungen der *Hebra*schen Naevusdefinition genügt, bei dem erblich identischen Zwillingsbruder nicht vorhanden, also augenscheinlich paratypischer Natur ist. Das gleiche gilt von einem gut linsengroßen, behaarten, erhabenen Pigmentnaevus, den ich bei Fall 38 etwas oberhalb der linken Ellenbeuge fand, und der nach Aussage der Mutter gleichfalls bei der Geburt vorhanden war und als Unterscheidungsmerkmal benutzt wurde. Deutlicher ist der Charakter des „Tierfellnaevus" in Fall 16 ausgesprochen, bei dem es sich um ein bohnengroßes, leicht eleviertes, hellbraunes Mal auf dem linken Glutäus handelt, das mit langen dunklen Lanugos bedeckt ist. Ein typischer Tierfellnaevus aber liegt in Fall 2 vor; das 9jährige Mädchen trägt an der Dorsalseite des linken Fußgelenkes einen 3 cm breiten, 5 cm langen, dunkelbraunen Naevus, der leicht erhaben und mit langen und

übermäßig dicken schwarzen Haaren bedeckt ist (Abb. 1). Das Mal besteht seit der Geburt. Die Schwester, welche so ähnlich ist, daß beide Kinder sogar während der Untersuchung von ihrer eigenen Mutter verwechselt wurden, zeigt keine analoge Mißbildung. Auch sonst bietet der Hautbefund der beiden Kinder nichts Abnormes dar. Die eine Schwester hat insgesamt 19 Naevi (einschließlich des Tierfellnaevus), die andere 23; die Zahl der Naevi ist also nicht übermäßig groß, sondern bewegt sich dicht oberhalb des Durchschnitts. Die übrigen Naevi zeigen auch keine Besonderheiten in der Form; das Kind mit dem Tier-

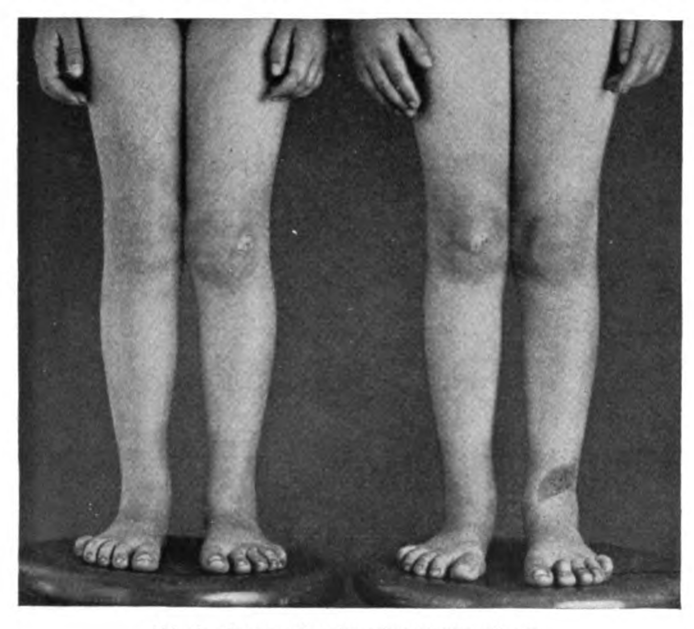


Abb. 1. Naevus elevatus pigmentosus pilosus.

fellnaevus hat einen blassen Naevus spilus, der etwa 7 cm lang und 3 cm breit ist auf der rechten Gesäßbacke.

Die Annahme, nach der alle größeren ungewöhnlichen Naevi erblich bedingt sein müßten, ist also ebensowenig begründet wie die, daß eine solche Erblichkeit für die gewöhnlichen Naevi bestehe. Mißbildungen, an denen man erblich identische Individuen *unterscheiden* kann, können unmöglich durch die Beschaffenheit der Erbanlagen erklärt werden, sondern sie müssen ihre Ursache in anderen, außerhalb des Idiotypus gelegenen Entwicklungsbedingungen finden. *Auch die größeren unbehaarten und behaarten cellulären Naevi sind also — soweit eindeutiges Material bis jetzt vorliegt — paratypische, nichterbliche Bildungen.*

Daß das gleiche für einen Teil der *systematisierten* Naevi (oder für alle) gilt, macht der Befund sehr wahrscheinlich, den ich in Fall 38 erheben konnte. Hier handelt es sich um ein 12jähriges Mädchen, das nicht nur, wie oben erwähnt, einen angeborenen behaarten Pigmentnaevus am linken Arm aufweist, sondern auch einen typischen linearen Naevus im Nacken, der sich in schräger Richtung von oben lateral nach unten medial fast bis an die Mittellinie hinzieht. Er besteht aus einer zum Teil miteinander verschmolzenen Kette halberbsengroßer fibrom-



Abb. 2. Naevus linearis.

ähnlich aussehender Tumoren, die mäßig pigmentiert, stark erhaben, scharf abgesetzt und mit einer sich rauh anfühlenden hyperkeratotischen Epidermis bedeckt sind. Der Naevus ist etwa 3 cm lang; an seinem unteren Ende findet sich noch ein versprengter linsengroßer, ganz entsprechender Tumor (Abb. 2). Die Mädchen bieten sonst keine Besonderheiten in dermatologischer Beziehung dar. Die Zahl ihrer Naevi beträgt 19 (einschließlich des linearen Naevus) bzw. 11, entspricht also dem Durchschnitt bzw. bleibt hinter ihm zurück; Form und Verteilung der Naevi zeigen, abgesehen von dem Gesagten, nichts Abnormes. Es handelt sich also um die Beobachtung eines linearen Naevus, der bei einem von zwei erblich identischen Wesen vorhanden

ist, bei dem anderen fehlt. Nach diesem Befunde ist es höchst wahrscheinlich, *daß auch die systematisierten Naevi zum Teil (oder sämtlich) paratypische, nichterbliche Bildungen sind.*

Ganz analog liegen aber die Dinge bei solchen Naevi, die sich nicht durch abnorme Größe, Form und Behaarung, sondern durch *abnorm starken Pigmentgehalt* auszeichnen. Ich habe mir in etwa 12 Fällen das Vorhandensein eines besonders dunkel gefärbten Naevus notiert. In einem dieser Fälle habe ich bei demselben Individuum zwei solcher dunkler Naevi angetroffen, in dem gleichen Fall und einem weiteren hatte das Zwillingsgeschwister gleichfalls ein besonders dunkles Muttermal. Hierin kann möglicherweise ein zufälliges Zusammentreffen erblickt werden. In allen anderen Fällen war jedenfalls bei dem Zwillingsgeschwister kein ähnlicher Naevus wahrzunehmen.

Von den hierher gehörigen Fällen möchte ich noch besonders Fall 39 erwähnen, bei dem es sich um ein gut linsengroßes rundes Mal auf dem Rücken unterhalb der rechten Scapula handelt, das aus einem mäßig pigmentierten Hof mit stecknadelkopfgroßem schwarzbraunem Zentrum besteht. Im Fall 22 (fast linsengroßer elevierter Naevus an der linken Brustseite) habe ich mir „fast schwarz" notiert. Besonderes Interesse beansprucht Fall 40. Hier fand ich nämlich am rechten Unterschenkel oberhalb des lateralen Malleolus einen gut linsengroßen runden, leicht erhabenen Naevus, dessen Rand mehr bräunlich, dessen Zentrum aber deutlich blau ist. Aus diesem klinischen Befund muß man einen *Naevus coeruleus* diagnostizieren und auf eine besondere Ansammlung von Chromatophoren in der Cutis schließen. Die Beobachtung eines *Naevus coeruleus* bei einem Zwilling, dessen homologes Geschwister frei davon ist, beansprucht deshalb unsere besondere Aufmerksamkeit, weil *Meirowsky* und *Leven* bei der Begründung ihrer idioplasmatischen Naevustheorie und ihrer Hypothese von der Atavismusnatur der Muttermäler unter anderem von dem Mongolenfleck ausgegangen sind, der klinisch und histologisch dem *Naevus coeruleus* nahesteht. Unsere Beobachtung, die mit einer an Sicherheit grenzenden Wahrscheinlichkeit beweist, daß blaue Naevi auch als paratypische Mißbildung auftreten können, zeigt also in recht eindrucksvoller Weise, daß die verallgemeinernden Schlüsse, die die genannten Autoren aus unseren Kenntnissen über die Natur des Mongolenflecks gezogen haben, nicht einmal für die Gesamtheit der *blauen* Naevi Geltung haben. Wieviel weniger muß eine solche Verallgemeinerung berechtigt sein, wenn sie sich, wie es die „keimplasmatische Naevustheorie" tut, auf alle nur denkbaren Naevusformen erstrecken will!

Eine weitere Besonderheit kleiner elevierter Pigmentnaevi ist die starke *Verhornung ihrer Oberfläche.* Dieses Symptom fand ich in zwei Fällen. In Fall 37 hatte das eine der beiden 14jährigen Mädchen ein

über linsengroßes, leicht verhorntes, eleviertes Pigmentmal an der linken Weiche und ein ebensolches, gleichfalls mit leichter Verhornung, unterhalb des rechten Schulterblattes. Weitere Naevi von gleicher Größe waren weder bei ihr noch bei ihrer Schwester vorhanden. Auch war die Haut sonst normal; insbesondere bestanden keine Zeichen von Ichthyosis; die Keratosis pilaris, welche im schulpflichtigen Alter fast jeder Mensch in mehr oder weniger hohem Grade besitzt, war nur sehr schwach entwickelt. In Fall 35 handelte es sich dagegen um eine typische, ausgesprochene Ichthyosis bei zwei 15jährigen Mädchen. Die Haut war bei beiden sehr trocken, glänzend, kleienförmig schilfernd und legte sich in der bekannten Weise in feine Falten. An den Oberarmen, Oberschenkeln (Hinterseite) und Unterschenkeln bestand bei beiden eine ziemlich reichliche, großpapulöse, zum Teil gerötete Keratosis follicularis, die sich in Form disseminierter, meist blasser Knötchen von den Armen aus auch bis auf die Schultern und den Rücken erstreckte. In den Kniekehlen fanden sich medial und lateral stark entwickelte keratotische Streifen mit ausgesprochener Schuppung. An den Ellbogen und besonders an den Knien war die Haut derb und weißlich schuppend, die Palmae und Plantae waren mäßig hyperkeratotisch, doch bestanden an den Großzehenballen und besonders an der Endphalange der Großzehen sehr dicke Auflagerungen von gelbbraunen, wachsartigen, glänzenden Hornmassen. Die Palmae waren leicht feucht, an den Plantae bestand ausgesprochene Hyperidrosis mit starkem Foetor. Die eine der beiden Schwestern besaß auf der Brust zwei linsengroße erhabene Pigmentnaevi, deren Zentrum mit festhaftenden Hornschuppen bedeckt war; auf dem Rücken fand sich ein gleicher, leicht hyperkeratotischer, über linsengroßer Naevus. Bei der Schwester fehlten Pigmentnaevi entsprechender Größe. Es liegt natürlich die Vermutung nahe, daß hier die Hyperkeratose der größeren Pigmentnaevi lediglich ein Ausdruck der allgemeinen Ichthyosis ist. Über diesen Punkt wird sich leicht Sicherheit erlangen lassen, wenn man in Zukunft bei den Pigmentmälern der Ichthyotiker darauf achtet.

Nach der Besprechung der erhabenen Pigmentmäler wenden wir uns den glatten zu. Die *größeren glatten Pigmentmäler* (Café-au-lait-Flecke, Naevi spili) sind außerordentlich häufig. Durch Untersuchung des hiesigen poliklinischen Materials habe ich festgestellt, daß unter erwachsenen Männern Personen *ohne* Naevi spili nicht viel häufiger angetroffen werden als solche *mit* Naevi spili. Unter 1000 daraufhin untersuchten Personen fand ich 591 ohne, 407 mit Naevi spili, also etwa ein Verhältnis von 3 : 2. Hierbei wurden als Naevi spili nur solche glatten Mäler notiert, die Linsengröße merklich überschritten. Die Unterschenkel und Füße, an denen freilich Naevi spili selten sind, wurden in die Untersuchung aus äußeren Gründen nicht mit einbezogen.

Über die Zeit, in der die Café-au-lait-Flecke entstehen, ist meines Wissens nichts Sicheres bekannt. Man konnte deshalb vermuten, daß in meinem Zwillingsmaterial, da es sich auf Schulpflichtige erstreckt, der Prozentsatz der naevusfreien Personen größer sei. Das ist aber nicht der Fall; bei sämtlichen Zwillingen, identischen und nichtidentischen, fand ich 72 naevus-spilus-freie und 66 behaftete Kinder; unter den identischen war sogar das Verhältnis 45 : 45, also 1 : 1. Diese Zahlen sprechen sehr dafür, daß die Naevi spili mit Eintritt des schulpflichtigen Alters im allgemeinen schon manifest sind, daß also ein

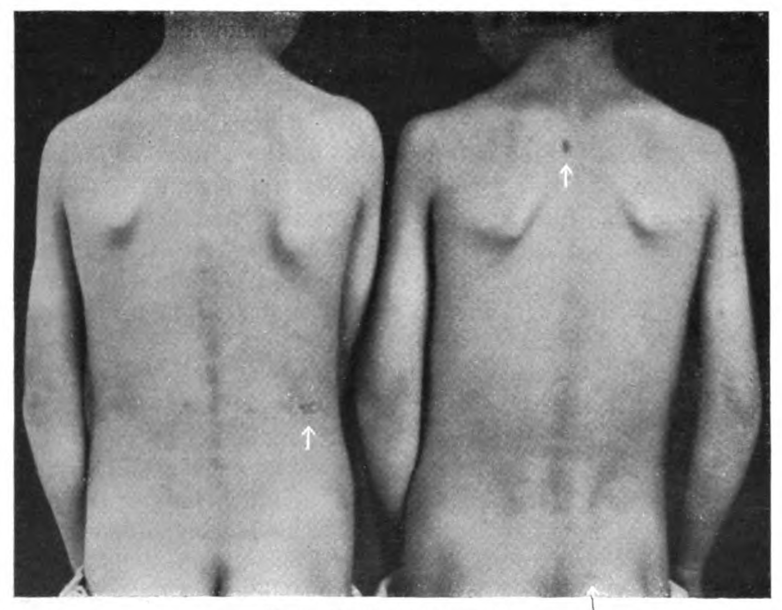


Abb. 3. Naevi pigmentosi spili.

Erstauftreten derartiger Naevi bei Schulpflichtigen und bei Erwachsenen nur noch ausnahmsweise oder gar nicht mehr vorkommt.

Unter 90 homologen Zwillingskindern fanden sich also 45 mit Naevi spili; diese besaßen zusammen 71 derartige Naevi. Bei 13 Zwillingspaaren war das eine Kind mit einem oder mehreren Naevi spili behaftet, das andere frei. Aber auch in den 16 Fällen, in denen beide Zwillinge behaftet waren, bestand niemals eine Ähnlichkeit dieser Naevi in bezug auf Farbe, Form und Lokalisation. Schon aus diesen Beobachtungen geht also mit Sicherheit hervor, daß die Naevi spili ihre Entstehung im wesentlichen anderen Einflüssen verdanken als den Erbanlagen. Als Besonderheit möchte ich noch Fall 22 erwähnen, in dem der eine Zwilling medial unterhalb des linken Kniegelenkes drei

stecknadelkopfgroße Pigmentfleckchen aufwies, die in geringen Abständen wie die Spitzen eines Dreiecks zueinander standen, während dieses Dreieck selbst durch eine hellbraune Pigmentierung ausgefüllt war. In Fall 45 fand sich ein ovaler, scharfbegrenzter, ziemlich dunkelbrauner Café-au-lait-Fleck dicht oberhalb des linken Ellbogens; der gleiche Patient hatte einen ähnlichen matten Pigmentfleck vorn am Hals, sein Bruder nur ein pfenniggroßes ähnliches Mal auf der rechten Gesäßbacke. Besonders eindrucksvoll ist der Befund im Fall 35. Hier besteht an der lateralen Seite des linken Knies ein schön ovaler, ungewöhnlich dunkel pigmentierter Naevus spilus von ansehnlicher Größe (8 × 4 cm), in dessen Fläche zahlreiche noch dunklere, bis stecknadelkopfgroße Fleckchen eingesprengt sind. Die Schwester besitzt keinen ähnlichen Naevus. (Vgl. auch die Abb. 3 von Fall 5.)

Unser Material über die Naevi spili ist also reichlich genug, um uns mit Sicherheit den Schluß zu gestatten, *daß wir es auch bei ihnen nicht mit „idiotypisch bedingten" Mißbildungen zu tun haben.*

Unter den erhabenen Naevi überwiegen die pigmentierten sehr stark. Die unpigmentierten machen im schulpflichtigen Alter noch nicht 2% aller Naevi aus (*Michel*). Die *unpigmentierten Naevi* unterscheiden sich von der Mehrzahl der pigmentierten nicht nur durch ihre Färbung, sondern auch durch ihre Form; sie sind meist besonders scharf abgesetzt und faltig, oft eigentümlich weich, „matsch", inhaltlos und zuweilen am Grund so stark eingeschnürt, daß sie pendeln (sog. Fibroma pendulum). Auffallend faltige Formen kommen aber gelegentlich auch unter pigmentierten Naevi vor. So beobachtete ich in Fall 3 auf dem Bauche vier pigmentierte Naevi mit eigentümlich faltiger Oberfläche, von denen drei linsengroß waren. Der gleiche Knabe hatte noch einen unpigmentierten faltigen Naevus im Nacken, sein Zwillingsbruder wies keinerlei Besonderheiten der Naevusbildung auf. Einen ähnlichen, auffallend elevierten und sogar etwas eingeschnürten Pigmentnaevus von Linsengröße beobachtete ich in Fall 24 an der linken Halsseite; auch hier war der Zwillingsbruder ohne Besonderheiten. Im Fall 21 hatte der eine Bruder zwei faltige, matsche Geschwülstchen am Halse, während der andere im Nacken und Hals nur zwei wenig pigmentierte, aber nicht ungewöhnlich geformte Naevi besaß. Im Fall 8 schließlich fand ich bei der einen Schwester je ein knittriges bzw. leicht pendelndes unpigmentiertes Geschwülstchen an der vorderen linken und hinteren rechten Achselfalte, bei der anderen zwei ebensolche Tumoren an der linken Schulter bzw. in der linken Achselhöhle.

Typische pigmentlose „*Fibromata pendula*" fand ich in 5 Fällen; zweimal über der linken Clavicula (Fall 43), einmal vorn am Hals (Fall 26) und einmal im Nacken (Fall 29); im Fall 42 besaß der eine

Zwilling einen über stecknadelkopfgroßen faltigen, leicht pendulierenden, unpigmentierten Naevus an der rechten Halsseite, der andere einen erbsengroßen ebensolchen Tumor im Nacken über der Mittellinie.

Auch für die unpigmentierten Naevi gilt demnach als Regel, daß dem positiven Befund bei einem homologen Zwilling ein negativer bei dem andern entgegensteht. *Auch die unpigmentierten Naevi sind also* — in meinem Material — im wesentlichen *paratypische Bildungen.*



Abb. 4. Naevus depigmentosus.

Daß das gleiche für den *Naevus depigmentosus* gilt, beweisen die vier Fälle, in denen ich diese Anomalie beobachten konnte. Im Fall 9 besteht ein zackig aber scharf begrenzter, fast markscheingroßer Fleck lateral unterhalb der rechten Mammilla (Abbild. 4); das Mal besteht bei dem 10jährigen Knaben nach den Angaben der Mutter „schon immer". Einen ganz ähnlichen, aber nur halb so großen Naevus fand ich zwischen rechter Mammilla und Nabel bei einem 15jährigen Mädchen (Fall 14); auch dieser Fleck bestand schon, solange die Erinnerung reicht. An entsprechender Stelle, jedoch auf der linken Seite, fand ich eine ganz analoge, gleichfalls „schon immer" bestehende Leukopathie bei einem 9jährigen Knaben, die jedoch fast die Größe eines Kartenblattes erreichte (Fall 15). Im Fall 41 befand sich ein etwa halb so großes pigmentiertes Mal auf dem Rücken zwischen den Schulterblättern, links neben der Wirbelsäule. In allen diesen Fällen fand sich bei den Zwillingsgeschwistern keine Spur einer ähnlichen Anomalie.

4. *Die Bedeutung der Erbanlagen für die Gefäßmäler.*

„Gefäßmäler" ist ein recht weiter Begriff. Am wichtigsten für unsere Untersuchung wäre das Verhalten solcher Gefäßmäler, die angeboren sind und die auch von Laien ohne weiteres als Muttermäler angesprochen werden. Derartige „*Angiome*" konnte ich bei identischen Zwillingen dreimal beobachten. In Fall 15 besaß der eine Knabe lateral vom rechten Schienbein eine Schnittnarbe; an dieser Stelle hatte nach Aussage der Mutter eine rote Blutgeschwulst gesessen, die bei der Geburt stecknadelkopfgroß war, nach 3 Monaten aber bereits Erbsengröße erreicht hatte und sodann operativ entfernt wurde. In Fall 23 hatte der eine der 6jährigen Knaben ein gut bohnengroßes dunkelrotes glattes Angiom hinter dem linken Ohr im Bereich des behaarten Kopfes. Dicht darüber befanden sich noch zwei linsengroße, ganz entsprechende Herde. In Fall 6 schließlich bestand bei dem einen Mädchen handbreit unter der rechten Mammilla ein talergroßer ovaler Fleck, in dem stecknadelkopfgroße papulöse Angiome auf anämischem Grunde zu einer Gruppe angeordnet waren, also eine Kombination von Naevus vasculosus und *Naevus anaemicus*[1]); das Mal war bereits bei der Geburt vorhanden und wurde schon damals von der Hebamme als Unterscheidungsmerkmal angesprochen (Abb. 5). Unsere Befunde führen daher zu dem zwingenden Schluß, daß es typische Gefäßmäler gibt, die nichterblicher Natur sind.

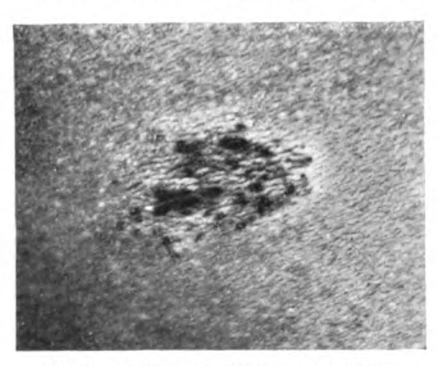


Abb. 5. Naevus vasculosus + anaemicus.

Mit den häufiger anzutreffenden *punktförmigen bis stecknadelkopfgroßen Angiömchen*, die manchmal glatt, meist aber leicht erhaben sind, verhält es sich nicht anders. Solche Angiome beobachtete ich in der Einzahl am Handrücken, am Rücken und am Gesäß; jedesmal war der andere Zwilling frei. Zuweilen waren mehrere solche Angiömchen bei einer Person vorhanden: in einem Fall eins am Augenlid und eins am Rücken (Fall 11), in einem anderen Fall zwei am Rücken (Fall 35); auch hier hatte der andere Zwilling keine ähnliche Anomalie. In einem Fall fand ich dagegen bei der einen Schwester ein Angiömchen am Hals, bei der anderen ein ähnliches an der rechten Schläfe (Fall 37). In Fall 3 hatte ein solches Angiom auf der linken Wange fast die Größe einer Linse erreicht; auch hier war der Zwillingsbruder frei. Sind diese

[1]) Vgl. *Buschke*. Teleangiektatischer Naevus mit Naevus anaemicus (Dem.). Arch. f. Dermatol. u. Syphilis, **137**, 5. 1921.

Angiömchen sehr dunkelrot und etwas erhaben, so entsteht das typische Bild des sog. *Angioma senile*; zwei solche Angiome fand ich bei einem 17jährigen Knaben im Nacken, dessen Zwillingsbruder frei war (Fall 33); bei einem 21jährigen Jüngling sah ich zwei derartige Capillarvarizen auf der rechten Brustseite, sein Zwillingsbruder besaß ein ähnliches Mal gleichfalls auf der rechten Brustseite an einer anderen Stelle (Fall 21). — Besondere Beachtung verdient noch Fall 6; hier hatte das Mädchen mit dem erwähnten talergroßen Angiom auf der rechten Brustseite noch ein punktförmiges Angiömchen in der linken Ohrmuschel und einen Naevus araneus an der Nasenwurzel; die Schwester hatte nur ein stecknadelkopfgroßes Angiömchen an der Nasenspitze.

Dieser Befund führt uns schon zu den Naevi aranei, jenen papulösen Angiömchen mit radiären teleangiektatischen Ausläufern, die ich bei meinen identischen Zwillingen auch mehrfach beobachten konnte. Abgesehen von dem soeben erwähnten Fall fand ich einen einzelnen Naevus araneus noch bei einem 8jährigen Mädchen auf der linken Wange (Fall 17); auch hier war die Schwester frei. Ein 12jähriges Mädchen hatte sogar zwei Naevi aranei (unter dem linken Auge und lateral vom linken Mundwinkel), ohne daß die Schwester ein ähnliches Merkmal zeigte (Fall 26). Dagegen fanden sich bei einem 8jährigen Knaben solche Naevi zwischen lateralem Augenwinkel und Ohr an fast symmetrischen Stellen und bei seinem Bruder ein einzelner, ganz ähnlich lokalisiertes Naevus auf der rechten Seite.

Die Naevi aranei leiten über zu den Teleangiektasien. Wieweit diese noch zu den Naevi gerechnet werden dürfen, ist freilich umstritten. Am ehesten wird man diesen Titel noch den *Wangenteleangiektasien* zubilligen, da diese, wie wir seit den Untersuchungen von *Hammer* wissen, erblich bedingt, also „kongenital" sind. Mit *Hammers* Resultaten stimmen auch die meinigen überein. War einer der identischen Zwillinge frei von Wangenteleangiektasien, so fand ich den anderen auch stets frei. In 10 Fällen bestanden Teleangiektasien bei beiden Zwillingen, und es war auffallend, wie groß die Übereinstimmung auch bezüglich des Grades der Teleangiektasien war; hatte der eine Zwilling deutliche Gefäßerweiterungen, so waren sie auch bei dem anderen deutlich, hatte der eine nur Spuren, so waren auch bei dem anderen nur Spuren anzutreffen. Bei einem 14jährigen Mädchen waren die vereinzelt vorhandenen Wangenteleangiektasen auffallend bläulich, offenbar infolge abnorm tiefer Lage der erweiterten Gefäßchen; ihre Schwester bot ganz das gleiche Bild (Fall 37). Nur in zwei Fällen habe ich mir merkliche graduelle Unterschiede in der Entwicklung der Wangenteleangiektasien notiert. Beide Male lagen aber besondere Verhältnisse vor. In Fall 36 hatten beide Schwestern leichte Gefäßerweiterungen, die jedoch bei der einen Schwester etwas deutlicher waren. Die blassere

Schwester war aber überhaupt weniger gut ernährt, sie hatte schmalere Wangen. Der Grund hierfür lag offenbar in einer tuberkulösen Infektion. Das Mädchen war mehrmals am linken Oberschenkel wegen Knochentuberkulose operiert. Die Schwester war immer gesund gewesen. Wenn also etwas auffallend ist, so ist es der *geringe Grad* des Unterschiedes in der Ausbildung der Wangenteleangiektasien bei einem so großen Unterschied in den exogen bedingten sanitären Verhältnissen. — Bei dem zweiten Fall war der Unterschied in der Wangenröte noch offensichtlicher, trotzdem beide Schwestern deutliche Teleangiektasien aufwiesen (Fall 30). Hier war aber die blassere Schwester (aus mir unbekannten Gründen) schwerhörig[1]) und (offenbar infolge dieser Schwerhörigkeit) in der Schule wesentlich schlechter, im Wesen ängstlich und sehr viel weniger lebhaft als die Schwester. Der Unterschied in der Wangenröte ist also auch hier recht gut durch die äußeren Verhältnisse erklärlich.

Im Gegensatz zu diesen Befunden fand ich unter 6 Fällen von Wangenteleangiektasien bei nichtidentischen Zwillingen nur in 1 Fall eine Übereinstimmung im Grade der Wangenrötung, in 3 Fällen sichere graduelle Unterschiede, in den übrigen 2 leichte Gefäßerweiterungen bei dem einen, keine bei dem anderen Zwilling. Diese Befunde sprechen übrigens gegen die von *Hammer* und *Meirowsky* angenommene einfache Dominanz und für polyide Bedingtheit (s. u.).

Symmetrische *Teleangiektasien* treten aber auch noch an anderen Stellen auf als an den Wangen. Besonders häufig sind sie tief im Nacken *zwischen den Schultern*. Ich beobachtete sie in 5 Fällen in ganz gleichmäßiger Intensität bei beiden Zwillingen; in dem einen dieser Fälle waren bei beiden Zwillingen nur Spuren vorhanden (Fall 10). In einem sechsten Fall bestand ein gewisser Unterschied in der Intensität, indem bei dem einen der 8jährigen Mädchen die Gefäßerweiterungen deutlich, bei der anderen nur spärlich entwickelt waren (Fall 17). War ein Zwilling frei von derartigen Teleangiektasien, so fand ich auch stets den anderen frei davon; nur einmal beobachtete ich, daß ein 9jähriges Mädchen sehr spärliche Gefäßerweiterungen nur auf der rechten Seite besaß, während ihre Zwillingsschwester ganz frei war (Fall 36). Jedenfalls führen schon diese wenigen Beobachtungen mit einem hohen Maß von Sicherheit zu dem Schluß, *daß auch die zwischen den Schultern anzutreffenden Gefäßreiserchen* — wie die Wangenteleangiektasien — *in entscheidender Weise erblich bedingt sind.* Die Unterschiede, die ich in bezug auf diese Gefäßerweiterungen bei identischen Zwillingen gefunden habe, waren doch nur unbedeutender Natur.

[1]) Die spätere otologische Untersuchung ergab eine Erkrankung des inneren Ohres, wahrscheinlich auf Grund einer angeborenen Lues. Vgl. „Die Zwillingspathologie“, S. 60.

Gleiche ätiologische Verhältnisse scheinen für *Teleangiektasien* vorzuliegen, die ich — allerdings nur in einem Fall — *lateral von den Mundwinkeln* beobachtete; denn hier waren die 11 jährigen Buben beide in gleicher Weise behaftet (Fall 29).

Infolgedessen wirft sich die Frage auf, ob es sich mit dem sog. „*Gefäßkranz am Rippenbogen*" und mit den *Sakralteleangiektasien*, die man beide bei Erwachsenen häufig findet, nicht ebenso verhält. Die Teleangiektasien zwischen den Schultern haben ja klinisch mit dem Gefäßkranz große Ähnlichkeit, besonders auch deshalb, weil sie in typischen Fällen radiär angeordnet sind. Über die Beziehungen des Gefäßkranzes zu den Erbanlagen gibt jedoch mein Material keine Auskunft, da diese Gefäßerweiterungen ja meist erst in höherem Alter auftreten. Meine Befunde an den Schulterteleangiektasien zeigen jedoch, daß die Frage, ob man solche und ähnliche Teleangiektasien zu den Naevi rechnen darf, durchaus nicht a priori von der Hand zu weisen ist. Es handelt sich hier um circumscripte Gewebsmißbildungen der Haut, die einen Überschuß über das Normale darstellen, und wenn nun noch, wie bei den Schulterteleangiektasien, der entscheidende Einfluß der „Anlagen" für ihre Entstehung, also die „kongenitale "Natur, sichergestellt werden kann, dann sind eigentlich alle Bedingungen erfüllt, die man an einen „Naevus" — in dem jetzt üblichen weiten Sinne des Wortes — stellen kann.

Einer besonderen Besprechung bedürfen noch diejenigen Teleangiektasien, welche bald in Form einzelner größerer Gefäßerweiterungen, bald in Form roter, scharf umschriebener Flecken im Bereiche des Kopfhaares am Hinterhaupt angetroffen werden, und welche ich kurz als *Naevus Unna* bezeichne, da sie von diesem Autor zuerst genauer beachtet wurden. Der Naevus Unna ist außerordentlich häufig. *Unna* fand ihn bei 10—20% aller Erwachsenen, *Saalfeld* sogar bei mehr als 50%. Ich selbst untersuchte daraufhin 106 (teils identische, teils nichtidentische) Zwillingskinder; von diesen waren 74 behaftet, 32 frei; in meinem Material war der *Unna*sche Naevus also bei rund 70% der Fälle vorhanden, freilich zum Teil nur in sehr geringer Ausbildung, zuweilen nur in Form einzelner größerer Teleangiektasien.

Über die erbliche Bedingtheit dieses Naevus gibt mein Material noch keine völlig sichere Auskunft. Das ist kein Wunder, denn ich habe a. a. O. ausgeführt, daß die Beurteilung der Erblichkeit von Merkmalen um so schwieriger ist, je häufiger diese Merkmale sind. So viel geht jedoch aus meinen Beobachtungen hervor, daß bezüglich des Vorhandenseins oder Fehlens des *Unna*schen Naevus bei identischen Zwillingen eine hohe Korrelation besteht. Bei der Besprechung beginnen wir zweckmäßig mit den Fällen, die naevus*frei* sind, weil dieser Zustand der seltenere ist. Unter meinen homologen Zwillingspaaren

befinden sich unter 26 Paaren 10, in denen beide Zwillinge frei sind, bei 11 Paaren sind beide Kinder behaftet, nur bei 5 Paaren ist ein Kind behaftet, das andere frei. Bei diesen 5 Paaren habe ich aber in zwei Fällen bei dem Behafteten nur eine „Spur" notiert, im dritten Fall überhaupt nur eine einzelne Teleangiektasie, im vierten Fall bestand ein kleiner, mäßig deutlicher *Unna*scher Naevus und auf der linken Seite eine Teleangiektasie, und nur im fünften Fall war ein ausgesprochener *Unna*scher Naevus in der Mitte und rechts vorhanden.

Was die Stärke des Naevus betrifft, so fand ich der Regel nach eine auffallende Übereinstimmung bei beiden Zwillingen, nämlich — wenn ich von den besprochenen 5 Fällen absehe — in 19 Fällen; nur in 2 Fällen bestanden wesentliche Unterschiede. Von den 19 Paaren war in 5 Fällen bei beiden Kindern der Naevus deutlich entwickelt (darunter in einem Fall bei beiden auffallend fleckig), in 2 Fällen mittelstark, in 7 Fällen leicht; in einem Falle hatte das eine Kind einen leichten Naevus, das andere nur Gefäßreiserchen, in 4 Fällen hatten beide nur Gefäßreiserchen. In jedem der beiden differenten Fälle hatte das eine Kind einen deutlichen Naevus, das andere nur einen undeutlichen bzw. nur einzelne Gefäßreiserchen.

Diese Befunde, nach denen ein differentes Verhalten identischer Zwillinge in bezug auf den Naevus Unna recht selten zu sein scheint, legen die Vermutung nahe, daß bei der Entwicklung dieses Naevus die Erbanlagen eine entscheidende Rolle spielen, wenngleich seine Manifestation in gewissen Grenzen auch von anderen Faktoren abhängig sein muß.

Auch die Kontrollen, die ich an nicht identischen Zwillingen machte, genügen noch nicht, um eine sichere Entscheidung zu bringen. Ich fand nämlich unter den 17 diesbezüglichen Zwillingspaaren nur 2, in denen beide Kinder frei waren. Dreimal war ein Zwilling behaftet, der andere frei. In einem dieser 3 Fälle wies das behaftete Kind nur Spuren auf, im zweiten Fall nur vereinzelte Teleangiektasen, im dritten dagegen ein ausgesprochenes Gefäßmal. Was die Intensität des Naevus anlangt, so scheinen hier Differenzen etwas häufiger zu sein als bei identischen Zwillingen. Allerdings war auch hier die Intensität in 10 Fällen ähnlich (4mal bei beiden deutlich, 3mal mittel, 2mal bei einem leicht, bei dem anderen Gefäßreiserchen, 1mal bei beiden nur Gefäßreiserchen), doch waren auch hier 2 Fälle different (bei dem einen Kind deutlich, bei dem anderen gering bzw. Spuren), und bei 2 Paaren, in denen beide Kinder einen deutlichen Naevus Unna hatten, bestanden insofern Unterschiede, als das eine Kind einen großen, das andere einen multipel gefleckten Naevus darbot, bzw. insofern, als das eine Kind außer dem Gefäßmal am Hinterkopf noch eine Anzahl linsengroßer roter Flecke handbreit unterhalb der Nackenhaargrenze aufwies.

Immerhin erscheint auch bei den nichtidentischen Zwillingen die Ähnlichkeit in der Entwicklung des *Unna*schen Naevus so groß, daß zur Erforschung der Beziehung dieses Naevus zum Idiotypus noch weitere zwillingspathologische Beobachtungen erforderlich sind.

Die Ätiologie des *Unna*schen Naevus hat in der Dermatologie eine besondere theoretische Bedeutung erlangt, seit die Lokalisation und Häufigkeit dieses Males *Unna* die Veranlassung gab, seine „*Drucktheorie*“ *der Naevusentstehung* aufzustellen. Ließe sich bei Vermehrung meiner bisherigen Befunde die idiotypische Natur dieser Naevi sicherstellen, so wäre hiermit die Drucktheorie *Unnas* widerlegt. Aber auch abgesehen von dieser Möglichkeit gibt mein Material Gelegenheit, die Berechtigung der *Unna*schen Theorie zu prüfen. Zur Entstehung des Naevus ist nach *Unna* eine länger dauernde Druckwirkung notwendig; die Zeit dieser Druckwirkung verlegt er in die letzte Fötalperiode. Infolge der Präponderanz der ersten Schädellage dürften dann natürlich beide Seiten nicht gleichmäßig befallen sein; daher verwendet *Unna* auch das Vorherrschen der linksseitigen Gesichtsnaevi, das er in seinem Material fand, für seine Theorie. Bei den von mir untersuchten Kindern befand sich der *Unna*sche Naevus, wenn er vorhanden war, meist in der Mitte bzw. beiderseitig, nämlich unter 77 naevusbehafteten Kindern bei 54, also bei 70%. In 16 Fällen war die rechte Seite allein befallen oder deutlich bevorzugt, in 7 Fällen die linke. Zwischen beiden Seiten ist also in meinem Material ein Unterschied vorhanden, doch ist der Unterschied bei diesen kleinen Zahlen nicht so groß, daß er nicht auf Zufälligkeiten beruhen könnte. Viel eindrucksvoller ist das starke Überwiegen derjenigen Fälle, in denen keine Körperseite durch den Naevus bevorzugt ist. Diese Prävalenz der medianen Lokalisation bildet entschieden ein Argument gegen die *Unna*sche Theorie.

Noch wichtiger scheint es mir aber, zu untersuchen, ob Unterschiede in der Häufigkeit des *Unna*schen Gefäßmales bei dem älteren und dem jüngeren Zwilling vorhanden sind, und vor allem: ob dieses Mal auch bei Kindern angetroffen wird, die gar nicht in Schädellage geboren wurden, für die also die Voraussetzung der *Unna*schen Drucktheorie, die unmittelbare Berührung des Hinterkopfes mit dem knöchernen Gerüst des mütterlichen Beckens, gar nicht zutrifft.

Unter 30 Zwillingspaaren mit Naevus Unna, von denen sicher bekannt war, welches der erstgeborene Zwilling ist, fand ich nun 19 mit gleich intensivem Befallensein beider Geschwister. Von den übrigen 11 Paaren war in 5 Fällen der ältere, in 6 Fällen der jüngere Zwilling stärker befallen. Diese Zahlen machen es unwahrscheinlich, daß regelmäßige Unterschiede in der Häufigkeit des Naevus bei dem älteren und dem jüngeren Zwilling bestehen, und sie bilden infolgedessen ein weiteres Argument gegen die Drucktheorie.

Noch stärker spricht aber gegen die Drucktheorie das Fehlen einer Beziehung zwischen der Häufigkeit des Naevus und der intrauterinen Lage. Meinen Erhebungen nach hatte in 41 Fällen Schädellage bestanden, in 6 Fällen Steißlage, in 1 Fall Querlage, in 4 Fällen war die Wendung ausgeführt worden. Von den Fällen mit Schädellage waren 28 behaftet, 13 frei; *die in Steißlage geborenen Kinder waren sämtlich behaftet*; das Kind, bei dem Querlage bestanden hatte, war ebenfalls behaftet; von den gewendeten Kindern waren 2 behaftet, zwei frei. Nehmen wir diese Befunde mit den oben mitgeteilten zusammen, so sprechen sie so stark gegen die *Unna*sche Drucktheorie, daß ich glaube, diese Theorie ablehnen zu müssen. Trotzdem bleibt freilich die Möglichkeit bestehen, daß gelegentlich durch Druckwirkungen ein Gefäßmal entsteht; aber auch hiergegen spricht die Tatsache, daß die Folgen, die langdauernder Druck auf die Haut des Erwachsenen ausübt, in ganz anderen Erscheinungen zu bestehen pflegen als in Gefäßerweiterungen. Auf alle Fälle aber kommt die *Unna*sche Theorie als ätiologische Erklärung *für das Gros der Unnaschen Naevi* nicht in Betracht.

Außer den oben beschriebenen Teleangiektasien und den *Unna*schen Gefäßmälern scheinen aber auch noch andere Anomalien des Gefäßsystems in unmittelbarer Abhängigkeit von den Erbanlagen zu stehen. So fand ich bei meinen identischen Zwillingen zweimal auf den oberen Teilen der Brust, zweimal an der Innenseite der Oberarme beiderseits eine auffallend starke *Venenzeichnung*, die in allen vier Fällen bei beiden Zwillingen in überaus ähnlicher Weise vorhanden war. In zwei Fällen beobachtete ich eine auffallend starke *Cutis marmorata*, besonders an den Oberschenkeln, von der auch jedesmal beide Geschwister in gleicher Weise befallen waren. In Gegensatz hierzu stehen die Befunde bei nichtidentischen Zwillingen. Denn von den beiden Fällen mit starker Venenzeichnung auf der Brust waren nur in einem beide Kinder befallen, während in dem anderen der eine Zwilling frei war. Bei einem 9jährigen Mädchen fielen mir bleistiftdicke Venen am Halse auf, während die Schwester keine Besonderheiten des Gefäßsystems zeigte. Auffallend starke Cutis marmorata sah ich in zwei Fällen; in beiden war nur der eine Zwilling behaftet, der andere frei. Da nach diesen Befunden also auch die verstärkte Venenzeichnung und die Cutis marmorata in besonders enger Abhängigkeit von den Erbanlagen zu stehen scheinen, wirft sich unmittelbar die Frage auf, inwieweit solche Gefäßanomalien nach der jetzt herrschenden Naevusdefinition auch noch als „Naevi“ bezeichnet werden dürfen oder bezeichnet werden müssen. Es liegt mir fern, in die Erörterung dieser Frage hier einzutreten; ich wollte nur auf sie hinweisen, weil mir scheint, daß diese von mir erhobenen Befunde die Lücken der üblichen Naevusdefinition in eindrucksvoller Weise vor Augen führen.

Das gleiche kann auch seine Anwendung finden auf die *Akroasphyxie.* Denn auch hier handelt es sich um eine umschriebene Gefäßanomalie, bei deren Zustandekommen die Erbanlagen anscheinend ganz im Vordergrunde stehen. Jedenfalls fand ich in drei Fällen identischer Zwillinge eine Akrocyanose, und in jedem dieser drei Fälle stimmte der Befund bei beiden Zwillingen vollkommen überein. Zwei 21 jährige Brüder hatten übereinstimmend kühle, mäßig gerötete, leicht bläuliche Hände (Fall 21); zwei 9 jährige Mädchen hatten livide Rötung und Schwellung an Händen und Füßen (Fall 2); und zwei 15 jährige Mädchen (Fall 34) hatten eine ausgesprochene Akrocyanose der Hände und Füße mit schön entwickelten Zinnoberflecken. Die Übereinstimmung war in allen drei Fällen sehr ausgesprochen.

5. *Die Bedeutung der Erbanlagen für die übrigen Naevusformen.*

Was man außer den pigmentierten und unpigmentierten Naevi und den Gefäßmälern noch alles zu den Naevi rechnen will, ist zu einem guten Teil Geschmacksache. Ich führe deshalb hier noch einige Befunde auf, die nicht ohne weiteres unter die genannten Gruppen fallen, die mir aber trotzdem in dem ganzen Zusammenhange von Interesse zu sein scheinen.

In zwei Fällen fand ich Naevi, deren nähere Natur ich ohne eine Biopsie, welche nicht möglich war, nicht diagnostizieren konnte. In dem einen Fall bestand ein linsengroßes cutan-subcutanes rundes Knötchen bei einem 10 jährigen Mädchen etwa 3 Finger breit über dem sternalen Ansatz des Stenocleidomastoideus; das Knötchen soll nach Angabe der Mutter „schon immer" bestanden haben; die Zwillingsschwester hatte nichts Ähnliches. In dem anderen Fall bemerkte ich an der linken Halsseite des 5 jährigen Knaben (Fall 45) eine fast markscheingroße unregelmäßig begrenzte Gruppe dichtgestellter, wenig erhabener, normalfarbig bis gelblicher runder stecknadelkopfgroßer Knötchen; der Bruder bot keine Besonderheiten dar.

Bei einem 21 jährigen Kaufmannslehrling beobachtete ich am Rücken eine linsengroße *Verruca senilis,* die nur wenig dunkler war als die umgebende Haut (Fall 21); auch hier war der Bruder ohne ähnlichen Befund.

Auch von den *Milien* wurde Erblichkeit behauptet, da sie gelegentlich in familiärer Häufung beobachtet worden sind. Meine Befunde zeigen jedoch, daß die Annahme der Erblichkeit zum mindesten nicht für alle Milien gilt. Ich fand in 2 Fällen ein Milium auf der linken Wange bzw. am rechten inneren Augenwinkel, in zwei weiteren Fällen sah ich je 2 Milien in nächster Umgebung der Augen. In allen Fällen war aber das identische Zwillingsgeschwister miliumfrei.

Auffallend und interessant sind die Beobachtungen, die ich über das Auftreten von *Comedonen* bei Zwillingen machen konnte. Die Übereinstimmung war hier eine so augenfällige, daß mancher Autor daraus das Recht ableiten würde, auch die Comedonen zu den Naevi zu rechnen, weil sie nach meinen Befunden ganz vorwiegend erblich bedingt zu sein scheinen. Allerdings gilt das nicht für jeden einzelnen Comedo. Bei einem 18jährigen Mädchen sah ich z. B. 2 Comedonen auf dem Rücken, während die Schwester frei war. In den anderen 5 Fällen bestand jedoch eine offenbare Übereinstimmung. Zwei 17-jährige Knaben hatten Comedonen im Gesicht (Stirn und Kinn), auf dem Rücken und vereinzelt an den Unterschenkeln (Fall 33). Doch bestanden insofern Unterschiede, als bei dem einen Bruder die Comedonen im Gesicht, bei dem anderen die an Rücken und Beinen zahlreicher waren. Der erstere hatte auch große Comedonen in beiden Ohrmuscheln, die sich bei dem anderen nur auf der rechten Seite fanden; doch sah man in der linken Ohrmuschel auffallend große Talgfollikel. Zwei 15jährige Mädchen besaßen Comedonen an der Stirn, weniger am Kinn, noch weniger auf den Wangen (Fall 14). Die eine hatte auch Comedonen im rechten Ohr und zwei Talgretentionscysten auf der linken Wange. Bis auf diesen Befund bestand bezüglich Art und Intensität der Comedonen bei beiden Schwestern eine ganz auffallende Übereinstimmung. Mäßig zahlreiche kleine Comedonen traf ich auch auf der Stirn eines 19jährigen Knaben an (Fall 3), dessen Bruder den gleichen Befund zeigte, wenn auch etwas weniger stark. Ziemlich reichlich waren dagegen die Comedonen an der oberen Grenze der Augenbrauen und an der Stirnhaargrenze bei zwei 16jährigen Mädchen (Fall 28); die eine Schwester hatte außerdem 3 große Comedonen im linken Ohr, während das andere Ohr und die Ohren der Schwester ohne Befund waren. Am frappantesten war der Befund bei zwei 8jährigen Mädchen, von denen jedes zwei Comedonen auf der Nasenspitze hatte (Fall 30). Diese Befunde machen es sehr wahrscheinlich, daß bei der Bildung der gewöhnlichen multiplen juvenilen Comedonen der Idiotypus von ebenso entscheidender Bedeutung ist, wie bei der Entstehung der Epheliden. Freilich ist es notwendig, noch Kontrollen an nichtidentischen Zwillingen zu machen, um sicher ausschließen zu können, daß es sich nur um die Wirkung einer übereinstimmenden Umwelt handelt[1]).

Bei den Comedonen scheinen also — wenigstens in der Mehrzahl der Fälle — die Verhältnisse ganz ähnlich zu liegen wie bei den *Epheliden.* Daß die Epheliden erblich bedingt sind, wird schon lange angenommen. Die einzigen Untersuchungen darüber stammen aber

[1]) Diese Kontrolluntersuchungen haben ergeben, daß die Annahme der Erblichkeit für die geschilderten Comedonenfälle offenbar zu Recht besteht. Vgl. „Die Zwillingspathologie", S. 40.

— wenn ich von einem Stammbaum *Meirowskys* absehe — von *Hammer*. Nach *Hammers* Befunden scheint unregelmäßige Dominanz vorzuliegen. Auch meine Befunde an Zwillingen erbringen den Beweis, daß die Epheliden tatsächlich in entscheidender Weise vom Erbbild abhängen.

Über die Zugehörigkeit der Epheliden zu den Naevi sind die Ansichten der Autoren geteilt. Ich habe sie deshalb bei den Pigmentnaevi nicht erwähnt. Übrigens sind Beobachtungen über Epheliden bei Zwillingen schon von Anthropologen gesammelt worden (*Poll*); über ausführlichere Publikationen dieser Befunde ist mir aber nichts bekannt, so daß ich auf meine eigenen Befunde auch genauer eingehen will.

Die idiotypische Bedingtheit der Epheliden äußert sich in der starken Übereinstimmung, die diese Gebilde bei identischen Zwillingen darbieten. Die Übereinstimmung zeigt sich erstens darin, daß von 45 Zwillingspaaren in 15 Fällen beide Kinder frei, in 30 Fällen beide behaftet waren. Nur in einem Fall hatte ein 11 jähriger Knabe wenige Sommersprossen auf dem Nasenrücken, während sein Bruder frei war (Fall 22); bei einer Nachuntersuchung zu einer anderen Jahreszeit waren aber beide behaftet. Bei einem anderen Paar konstatierte ich insofern einen Unterschied, als die 15 jährigen Knaben (Fall 42) zwar beide etwa gleichviel Epheliden im Gesicht hatten, der eine war aber auch an den Handrücken behaftet, während die Handrücken des anderen frei zu sein schienen. Bei diesem bestand dagegen an den Unterarmen und Händen ein ausgesprochenes Erythema solare (er arbeitete als Landwirt, während der Bruder Tischlerlehrling war), und es ließ sich deshalb nicht ausschließen, daß die wohl auch hier vorhandenen Epheliden durch die entzündliche Rötung nur verdeckt waren.

Die Übereinstimmung identischer Zwillinge bezüglich ihrer Sommersprossen zeigt sich weiterhin in dem Umstand, daß die *Intensität* der Ephelidenentwicklung bei homologen Zwillingen nur innerhalb enger Grenzen schwankt. Waren die Epheliden bei einem Kinde spärlich, so wurden sie bei seinem Zwillingsgeschwister auch stets spärlich gefunden, waren sie mittelmäßig reichlich oder sehr reichlich, so fanden sich auch stets die gleichen Verhältnisse bei dem anderen Zwilling. Will man, um die Größe der Schwankung festzustellen, in den nur wenig behafteten Fällen die Epheliden auszählen, so stößt man auf große Schwierigkeiten. Denn nicht wenige Epheliden sind so undeutlich, daß man zu einer sicheren Zahl nicht kommt; auch pflegen die kleineren und blasseren zeitweise (im Winter) völlig zu verschwinden. Wenn ich also bei spärlich behafteten Kindern die Verhältnisse 2 : 6, 3 : 6, 6 : 9, 6 : 15 und 6 : 20 fand, so sind diese Zahlen mit Vorsicht zu bewerten. In dem erwähnten Fall, in dem der eine Knabe behaftet, der andere frei war, zählte ich bei dem Behafteten im Sommer 18

im Oktober mit Mühe nur noch 7 Epheliden. Die Schwankungen, welche die Jahreszeiten bedingen, können also sehr erheblich sein.

Eine Übereinstimmung bezüglich der Epheliden besteht ferner im Hinblick auf ihre *Lokalisation.* Ob nur der Nasenrücken oder auch die angrenzenden Wangenpartien befallen sind, ob die Stirne, die Ohren der Hals, die Hände mitbeteiligt sind, das alles wird weitreichend durch die Erbanlagen bestimmt, denn wir finden in diesen Punkten bei homologen Zwillingen zwar keine vollständige, stets aber doch eine sehr weitgehende Übereinstimmung. Die Kongruenz geht sogar so weit, daß in einem Fall, in dem sich die Epheliden an der rechten Stirnhaargrenze zungenförmig zum Ausgangspunkt des Scheitels hinzogen, beide Knaben in gleicher Weise behaftet waren (Fall 43). Und in einem anderen Fall, in dem bei den 16jährigen Mädchen Epheliden sehr reichlich vorhanden waren (Fall 28), war nicht nur in gleicher Weise das Gesäß mitbefallen (die eine hatte 10, die andere 13 Epheliden auf den Glutäen), sondern die reichlich über die Streckseiten der Ober- und Unterarme ausgeschütteten Epheliden zeigten auch bei beiden Kindern eine sehr auffallende von ganz übereinstimmenden Konturen begrenzte Aussparung der Ellbogen.

Die Übereinstimmung der Epheliden bei Zwillingen zeigt sich schließlich in ihrer spezielleren Form: ihrer *Größe* und ihrem *Pigmentgehalt.* Natürlich kommen auch hier Schwankungen in gewissen Grenzen vor; so waren in Fall 43 die Epheliden bei dem einen Zwilling im Durchschnitt etwas größer und mehr konfluierend als bei dem anderen, aber die Regel gilt, daß die Epheliden, wenn sie bei einem Zwilling klein sind, auch bei dem anderen klein gefunden werden, und daß, wenn sie blaß und undeutlich sind, oder wenn sie groß sind und konfluierend, die gleichen Verhältnisse auch der andere Zwilling darbietet. Auch nach diesen Richtungen hin sind also die Epheliden idiotypisch bestimmt.

Noch viel beweisender werden meine Befunde, wenn man zur Kontrolle die nichtidentischen Zwillinge heranzieht. Unter den 20 verwendbaren Paaren finden sich hier 2, bei denen beide Zwillinge frei sind, dagegen 5, bei denen der eine frei, der andere behaftet ist; in einem 6. Fall hat der eine Zwilling reichliche Epheliden, auch an den Armen, der andere nur ganz vereinzelte im Gesicht; in einem 7. Fall hat der eine Zwilling zahlreiche Epheliden im Gesicht und spärliche an den Armen, bei dem anderen ist das Gesicht nur mäßig befallen, die Arme sind frei. *Nur bei 3 Paaren von 20 weisen die Epheliden nach Zahl und Lokalisation etwa gleichen Entwicklungsgrad auf,* in 10 Fällen bestehen deutliche graduelle Verschiedenheiten; besonders bezüglich der Ausdehnung über die Prädilektionsstellen bestehen meist sehr ausgesprochene Unterschiede.

Diese Gegenprobe beweist nicht nur, daß die Übereinstimmung in der Ephelidenentwicklung bei identischen Zwillingen tatsächlich durch die Erbanlagen und nicht durch das gleiche Milieu bedingt ist, sondern sie führt darüber hinaus zu der Erkenntnis, daß die Annahme einer einfach-dominanten Erblichkeit für die Epheliden, die man bisher allgemein gemacht hat, nicht zutrifft. Denn wäre einfache Dominanz vorhanden, so müßte auch bei nichtidentischen Zwillingen die Ähnlichkeit eine erheblich größere sein, als sie in meinem Material festgestellt werden konnte. Bei den Epheliden liegt folglich keine einfache Dominanz vor, sondern wir haben es hier mit komplizierteren Erbverhältnissen (Abhängigkeit von mehreren Erbfaktoren, Mixovariation, Polyidie) zu tun.

Außer den Epheliden beobachtete ich noch zwei andere Formen von Pigmentanomalien, die sich den glatten Pigmentnaevi nicht ohne weiteres einreihen. Bei einem 8jährigen Knaben (Fall 31) sah ich an der Innenseite des rechten Oberschenkels einen gut 5-Markstückgroßen matten Pigmentring; anamnestisch war nichts herauszubringen, der Bruder bot keine Besonderheiten. Bei zwei 18jährigen Mädchen, die innerlich gesund waren, konstatierte ich ein bandförmiges, der Stirnhaargrenze und der Oberlippe folgendes *Chloasma* (Fall 40). Dieser Befund spricht sehr dafür, daß auch chloasmaartige Pigmentierungen als idiotypisches Merkmal auftreten können. Er erscheint besonders interessant, wenn man sich daran erinnert, daß die Wiener Schule die „Chloasmata“ als nichtangeborene Bildungen von den „Naevi“ als angeborenen Bildungen prinzipiell trennen wollte. Eine völlig sichere Entscheidung kann allerdings unser bisher nur vereinzelter Fall noch nicht geben.

Zum Schluß möchte ich noch erwähnen, daß ich bei zwei 19jährigen Knaben reichliche und außerordentlich ähnliche *Striae distensae* im Kreuz und lateral von den vorderen Achselfalten antraf (Fall 3). Äußere Ursachen für diese Striae (z. B. langes Krankenlager, Mastkur) ließen sich nicht eruieren. Der Befund ist deshalb von Interesse, weil solche Striae, die ja gar nicht so selten sind, von *Leven* in familiärer Häufung angetroffen und als Naevus linearis atrophicans bezeichnet worden sind. Auch mein Befund spricht für die überwiegende Bedeutung der Erbanlagen bei der Entstehung wenigstens eines Teils dieser Striae, doch scheint auch hier eine Mehrung des Materials noch notwendig, bevor man bestimmte Schlußfolgerungen zieht.

6. Die idiotypische Disposition zur Naevusbildung.

Da bei den Sommersprossen nicht die einzelne Ephelis, sondern gleichsam nur die „Ephelidosis“ nach Zahl, Lokalisation und Art erblich bestimmt ist, so könnte man vermuten, daß es bei den Pigment-

naevi ebenso sei. Aus meinen Untersuchungen geht zwar hervor, daß ein einzelner tierfellähnlicher bzw. ein einzelner systematisierter Naevus wie in Fall 2 bzw. in Fall 38 nicht der Ausdruck einer besonderen Beschaffenheit der Erbanlagen ist, sondern unbekannten *parakinetischen* Faktoren seine Entstehung verdankt: aber dennoch läßt sich nicht ausschließen, daß der eine Mensch auf diese parakinetischen Faktoren leichter reagiert als der andere, und daß die Größe dieser Reaktionsfähigkeit von den Erbanlagen abhängt.

Rein theoretisch muß man annehmen, daß solche idiotypischen Unterschiede in der Disposition zur Naevusbildung bestehen; denn die Idiovariabilität der Organismen ist so vielseitig, daß man vermuten kann, es werden auch in diesem Punkte Verschiedenheiten existieren. Die Frage aber ist, ob diese Verschiedenheiten so groß sind, daß sie sich statistisch erfassen lassen, oder gar so groß, daß sie praktisch ins Gewicht fallen. Diese Frage aber läßt sich durch geeignete statistische Methoden beantworten, ja, mit Hilfe solcher Methoden läßt sich die Größe der idiotypischen Disposition zur Naevusbildung näherungsweise geradezu messen.

Die bezügliche Ähnlichkeit zwischen identischen Zwillingen muß nämlich, wenn sie erblich bedingt ist, größer sein als die zwischen Geschwistern und folglich größer als die zwischen nichtidentischen Zwillingen. Auf die beiden Partner jedes Zwillingspaares wirken ja ungefähr gleiche Außeneinflüsse ein, und die geringere Ähnlichkeit nichthomologer Zwillinge im Verhältnis zu der Ähnlichkeit der homologen muß daher auf die Erbanlagen zurückgeführt werden und ist folglich geradezu *ein Indizium der Erblichkeit.*

Außerdem muß bei einem Merkmal, das erblich ist, die Ähnlichkeit zwischen Geschwistern (also auch zwischen nichthomologen Zwillingen) größer sein als die Ähnlichkeit zwischen (gleichaltrigen) Nichtgeschwistern. Der Unterschied in der Ähnlichkeit zwischen Geschwistern und Nichtgeschwistern ist aber nicht nur vom Idiotypus abhängig, sondern auch von der Umwelt. Denn Geschwister leben häufiger unter gleicher Umwelt als Nichtgeschwister, und auch dieser Umstand wirkt folglich dahin, die Ähnlichkeit von Geschwistern im Gegensatz zu der Ähnlichkeit von Nichtgeschwistern zu vergrößern. Unterschiede in der Ähnlichkeit zwischen Geschwistern und Nichtgeschwistern können daher ebenso gut eine Folge verschiedener Erbanlagen wie eine Folge verschiedener Umwelteinflüsse sein; hingegen spricht das *Fehlen* eines Unterschiedes in den genannten Ähnlichkeiten stets gegen eine Wirksamkeit der Erbanlagen.

Um die Ähnlichkeit der Zwillinge in bezug auf die Naevi festzustellen, habe ich mich in erster Linie auf die *Zahl* der vorhandenen

Naevi gestützt[1]). Da regelmäßig der eine Zwilling mehr Naevi hat als der andere, so ist die Größe des Unterschiedes in der Naevuszahl zweier Zwillinge ein Maß für ihre Ähnlichkeit bzw. Unähnlichkeit. In dem einzelnen Fall ist man hier allerdings zu sehr von Zufälligkeiten abhängig, und es ist daher nötig, Summationsmethoden anzuwenden, die uns über das Verhältnis der Naevuszahlen bei identischen Zwillingen einerseits, bei nichtidentischen andererseits Aufschluß geben.

Die naheliegendste Methode besteht darin, daß man das *durchschnittliche Verhältnis* der Naevuszahlen feststellt. Dieses erhält man dadurch, daß man die Naevuszahlen der naevusärmeren Zwillinge jedes Paares addiert und diese Summe ins Verhältnis setzt zu der Summe der Naevuszahlen des anderen Zwillings jedes Paares. Zum Zwecke eines deut-

Tabelle I. Gesamtnaevi bei identischen Zwillingen.

Namen der Zwillinge	Zahl der Gesamtnaevi	
1. Braun, 8j. ♂	8	16
2. Bakanek, 9j. ♀	19	23
3. Barth, 19j. ♂	7	21
4. Becker, 15j. ♂	11	13
5. Beständig, 9j. ♂	29	45
6. Carsten, 7j. ♀	22	22
7. Dilt, 8j. ♂	9	13
8. Ecknigk, 17j. ♀	22	32
9. Enthofer, 10j. ♂	21	27
10. Feyerer, 6j. ♀	13	23
11. Friedl, 12j. ♂	15	18
12. Gramlich, 15j. ♀	5	8
13. Hechinger, 9j. ♀	1	6
14. Königer, 15j. ♀	41	70
15. Kühner, 9j. ♂	21	21
16. Lettenmeyer, 10j. ♂	27	29
17. Pfaffinger, 8j. ♀	8	15
18. Reichenberger, 10j. ♀	7	8
19. Reif, 8j. ♀	14	16
20. Schindlbeck, 10j. ♂	8	13
21. Sohnleitner, 21j. ♂	16	27
22. Hauenstein, 11j. ♂	43	57
23. Huber, 6j. ♂	10	11
24. Buchner, 10j. ♂	15	18
25. Hermannsdorfer, 7j. ♀	8	11
26. Endreß, 12j. ♀	14	23
27. Binder, 12j. ♀	4	7
	418	593
Übertrag:	418	593
28. Fuchs, 16j. ♀	20	24
29. Jäger, 11j. ♂	12	17
30. Keller, 8j. ♀	8	17
31. Bauer, 8j. ♂	15	23
32. Gruber, 12j. ♀	21	24
33. Bise, 17j. ♂	18	23
34. Hansen, 15j. ♀	44	55
35. Bonetsmüller, 15j. ♀	26	35
36. Mutschelknaus, 9j. ♀	10	11
37. Dorfner, 14j. ♀	43	48
38. Himsl, 12j. ♀	11	19
39. Geigenberger, 7j. ♀	10	13
40. Huber, 18j. ♀	18	18
41. Westenhuber, 13j. ♀	17	23
42. Mändle, 15j. ♂	15	17
43. Koth, 13j. ♂	23	32
44. Abele, 12j. ♀	20	29
45. Paoli, 5j. ♂	4	6
	756	1027
S =	1783	
Die Naevi der naevusärmeren Zwillinge machen ... % von denen der naevusreicheren aus.	$\frac{75600}{1027}$ = **73,2% ± 1,0**	

$$m = \sqrt{\frac{a(100-a)}{n}} = \sqrt{\frac{13 \cdot 27}{1783}} = \text{ca.} \mp 1{,}0$$

[1]) Untersuchungen über die idiotypische Disposition zu bestimmter *Lokalisation* und zu spezieller *Form* der Naevi beabsichtige ich — an dem gleichen Material — eventuell in einer späteren Arbeit anzustellen.

licheren Vergleichs kann man schließlich noch ausrechnen, wieviel Prozent der bei dem naevusreicheren Zwilling vorhandenen Naevi die Naevi des naevusärmeren Zwillings ausmachen.

Zur Beurteilung der Beweiskraft des Ergebnisses ist es notwendig, den mittleren Fehler der kleinen Zahl zu bestimmen. Dieser berechnet sich nach der Formel $\sigma = \sqrt{\frac{a\,(100-a)}{n}}$. Dabei ist a die errechnete Prozentzahl. Bei der gesamten Berechnung war von der Voraussetzung ausgegangen, daß den Fällen mit weniger Naevi deswegen ein geringeres Gewicht zukomme, weil bei ihnen der Fehler der kleinen Zahl der Naevi größer ist; infolgedessen ist auch bei der Fehlerberechnung des Schlußresultats der Fehler der kleinen Zahl der Naevi festzustellen. n bedeutet daher hier die absolute Zahl aller Naevi (Tabelle I).

Gelingt es mit dieser Methode, den Fehler der kleinen Zahl der *Naevi* zu berechnen, so können wir auf einem anderen Wege den Fehler der kleinen Zahl der *Fälle* berücksichtigen, müssen dann allerdings den der kleinen Zahl der Naevi vernachlässigen. Zu möglichst genauer Beurteilung unserer Befunde dürfte es daher zweckmäßig sein, auch diese Methode in Anwendung zu ziehen und ihre Resultate mit denen der ersten Methode zu vergleichen. Wir addieren dann jedoch nicht die absoluten Zahlen der Naevi, sondern die Verhältniszahlen in Form von Dezimalbrüchen; sodann dividieren wir durch die Zahl der Paare von Fällen. Den mittleren Fehler erhalten wir nunmehr nach der Formel $\sigma = \sqrt{\frac{\sum a^2}{n}}$, wobei a die Abweichungen der einzelnen Paare vom arithmetischen Mittel und n die Zahl der Paare bezeichnet. Das verschiedene Gewicht der einzelnen Abweichungen nach Maßgabe der verschiedenen Naevuszahlen wird hierbei absichtlich vernachlässigt (Tabelle II).

Korrekter aber als diese Methoden ist die Berechnung der Korrelation mit Hilfe des *Bravais-Pearsonschen Korrelationskoëffizienten*. Diesen findet man nach der Formel

$$k = \frac{\sum p\,(\alpha_x\,\alpha_y)}{n\,\sigma_x\,\sigma_y}, \qquad \text{wobei}$$

$$\sigma_x = \sqrt{\frac{\sum p\,\alpha_x^2}{n}} \quad \text{und} \quad \sigma_y = \sqrt{\frac{\sum p\,\alpha_y^2}{n}} \quad \text{ist.}$$

In diesen Formeln ist $\sum$ das Summationszeichen, p bedeutet die Frequenz jeder Variantenklasse und ist hier folglich gleich 1, α bedeutet die Abweichung vom Mittel. Da nun bei unsern Untersuchungen α_x und α_y im Durchschnitt gleich sein müssen, so vereinfacht sich der Nenner wesentlich:

Tabelle II. Gesamtnaevi bei identischen Zwillingen.

Namen der Zwillinge	Zahl der Gesamtnaevi		Verhältnis	α	α^2
Braun	8	16	0,5	0,23	0,0529
Bakanek	19	23	0,83	0,1	0,01
Barth	7	21	0,33	0,4	0,16
Becker	11	13	0,85	0,12	0,0144
Beständig	29	45	0,64	0,09	0,0081
Carsten	22	22	1,0	0,27	0,0729
Dilt	9	13	0,69	0,04	0,0016
Ecknigk	22	32	0,69	0,04	0,0016
Enthofer	21	27	0,78	0,05	0,0025
Feyerer	13	23	0,57	0,16	0,0256
Friedl	15	18	0,83	0,1	0,01
Gramlich	5	8	0,63	0,1	0,01
Hechinger	1	6	0,17	0,56	0,3136
Königer	41	70	0,59	0,14	0,0196
Kühner	21	21	1,0	0,27	0,0729
Lettenmeyer	27	29	0,93	0,2	0,04
Pfaffinger	8	15	0,53	0,2	0,0004
Reichenberger	7	8	0,88	0,15	0,0225
Reif	14	16	0,87	0,14	0,0196
Schindlbeck	8	13	0,62	0,11	0,0121
Sohnleitner	16	27	0,59	0,14	0,0196
Hauenstein	43	57	0,75	0,02	0,0004
Huber	10	11	0,91	0,18	0,0324
Buchner	15	18	0,83	0,1	0,01
Hermannsdorfer	8	11	0,73	0	0,0
Endreß	14	23	0,61	0,12	0,0144
Binder	4	7	0,57	0,16	0,0256
Fuchs	20	24	0,83	0,1	0,01
Jäger	12	17	0,71	0,02	0,0004
Keller	8	17	0,47	0,26	0,0676
Bauer	15	23	0,65	0,08	0,0064
Gruber	21	24	0,88	0,15	0,0225
Bise	18	23	0,78	0,05	0,0025
Hansen	44	55	0,8	0,07	0,0049
Bonetsmüller	26	35	0,74	0,01	0,0001
Mutschelknaus	10	11	0,91	0,18	0,0324
Dorfner	43	48	0,9	0,17	0,0289
Himsl	11	19	0,58	0,15	0,0225
Geigenberger	10	13	0,77	0,04	0,0016
Huber	18	18	1,0	0,27	0,0729
Westenhuber	17	23	0,78	0,05	0,0025
Mändle	15	17	0,88	0,15	0,0225
Koth	23	32	0,72	0,01	0,0001
Abele	20	29	0,69	0,04	0,0016
Paoli	4	6	0,67	0,06	0,0036
			32,79		1,2737
Das durchschnittl. Verhältnis ist:			$\frac{32,79}{45} =$		
also:			0,728 $=$ **0,73 ∓ 0,17**		

$$m = \sqrt{\frac{\Sigma p a^2}{n}} = \sqrt{\frac{1,2737}{45}} = \sqrt{0,0283} = 0,168$$

$$n\sqrt{\frac{\sum p\,\alpha_x^2}{n}}\cdot\sqrt{\frac{\sum p\,\alpha_y^2}{n}} = \frac{n\sum p\,\alpha^2}{n} = \sum p\,\alpha^2.$$

Wir erhalten demnach für unsern Fall:

$$k = \frac{\sum p\,(\alpha_x\,\alpha_y)}{\sum p\,\alpha^2} \quad \text{oder}$$

$$k = \frac{\sum(\alpha_x\,\alpha_y)}{\sum \alpha^2}\,.$$

Haben wir auf diese Weise den Korrelationskoëffizienten gefunden, so ist noch sein mittlerer Fehler festzustellen. Dieser berechnet sich nach der Formel $\frac{1-k^2}{\sqrt{n}}$ ohne Schwierigkeit (Tabelle III).

Bevor ich auf die Resultate dieser Berechnungen eingehe, möchte ich noch einige Worte über das Kontrollmaterial sagen. Bei den Nichtgeschwistern, die als Kontrolle herangezogen wurden, handelt es sich um Nichtgeschwister gleichen Alters, da ja unser Ausgangsmaterial auch stets gleichaltrige Kinder betrifft. Nun dienen die Nichtgeschwister insofern zur Kontrolle, als wir hoffen dürfen, mit ihnen den praktischen Nullpunkt der Ähnlichkeit bestimmen zu können. Es wirft sich jedoch die Frage auf, ob sich tatsächlich dieser Nullpunkt bestimmen läßt, wenn wir die Nichtgeschwister aus gleichen Altersstufen entnehmen. Denn die Naevi nehmen mit dem Alter zu, es existiert also eine *Alterskorrelation*, und falls diese höhere Werte erreicht, würde es notwendig sein, sie auszuschalten. Ich habe deshalb, um die Größe der Alterskorrelation beurteilen zu können, die Berechnungen

Tabelle III. Gesamtnaevi bei identischen Zwillingen.

Namen der Zwillinge	Zahl der Naevi		α_x	α_x^2	α_y	α_y^2	$\alpha_x \cdot \alpha_y$	
Braun	8	16	− 8	64	− 3	9	+ 24	
Bakanek . . .	19	23	0		+ 4	16	0	
Barth	7	21	− 12	144	+ 2	4		− 24
Becker . . .	11	13	− 8	64	− 6	36	+ 48	
Beständig . .	29	45	+ 10	100	+ 26	676	+ 260	
Carsten . . .	22	22	+ 3	9	+ 3	9	+ 9	
Dilt	9	13	− 10	100	− 6	36	+ 60	
Ecknigk : . .	22	32	+ 3	9	+ 13	169	+ 39	
Enthofer . . .	21	27	+ 2	4	+ 8	64	+ 16	
Feyerer . . .	13	23	− 6	36	+ 4	16		− 24
Friedl	15	18	− 4	16	− 1	1	+ 4	
Gramlich . . .	5	8	− 14	196	− 11	121	+ 154	
Hechinger . .	1	6	− 18	324	− 13	169	+ 234	
Königer . . .	41	70	+ 22	484	+ 51	2601	+ 1122	
Kühner . . .	21	21	+ 2	4	+ 2	4	+ 4	
Lettenmeyer .	27	29	+ 8	64	+ 10	100	+ 80	
Pfaffinger . .	8	15	− 11	121	− 4	16	+ 44	

Tabelle III. (Fortsetzung.)

Namen der Zwillinge	Zahl der Naevi		α_x	α_x^2	α_y	α_y^2	$\alpha_x \cdot \alpha_y$	
Reichenberger	7	8	−12	144	−11	121	+132	
Reif	14	16	−5	25	−3	9	+15	
Schindlbeck	8	13	−11	121	−5	25	+55	
Sohnleitner	16	27	−3	9	+8	64		−24
Hauenstein	43	57	+24	576	+38	1444	+912	
Huber	10	11	−9	81	−8	64	+72	
Buchner	15	18	−4	16	−1	1	+4	
Hermannsdorfer	8	11	−11	121	−8	64	+88	
Endreß	14	23	−5	25	+4	16		−20
Binder	4	7	−15	225	−12	144	+180	
Fuchs	20	24	+1	1	+5	25	+5	
Jäger	12	17	−7	49	−2	4	+14	
Keller	8	17	−11	121	−2	4	+22	
Bauer	15	23	−4	16	+4	16		−16
Gruber	21	24	+2	4	+5	25	+10	
Bise	18	23	−1	1	+4	16		−4
Hansen	44	55	+25	625	+36	1296	+900	
Bonetsmüller	26	35	+7	49	+16	256	+112	
Mutschelknaus	10	11	−9	81	−8	64	+72	
Dorfner	43	48	+24	576	+29	841	+696	
Himsl	11	19	−8	64	∓0		0	
Geigenberger	10	13	−9	81	−6	36	+54	
Huber	18	18	−1	1	−1	1	+1	
Westenhuber	17	23	−2	4	+4	16		−8
Mändle	15	17	−4	16	−2	4	+8	
Koth	23	32	+4	16	+13	169	+52	
Abele	20	29	+1	1	+10	100	+10	
Paoli	4	6	−15	225	−13	169	+195	
S =	756	1027		5013		9041	+5707	−120

Summe = 1783 (ΣV)

$+ 5013$

$\Sigma \alpha^2 = 14054$

$\Sigma p (\alpha_x \cdot \alpha_y) = 5587$

Mittel = 1783 : 90 = 18,6

$M = \frac{\Sigma p V}{n}$; p (die Frequenz jeder Variantenklasse) = 1; $\Sigma V = 1783$; $n = 90$

M (das arithmetische Mittel) = 19 (18,6)

$$k = \frac{\Sigma p (\alpha_x \cdot \alpha_y)}{n \sigma_x \cdot \sigma_y}$$

$$\sigma_x = \sqrt{\frac{\Sigma p \alpha_x^2}{n}}; \quad \sigma_y = \sqrt{\frac{\Sigma p \alpha_y^2}{n}}; \quad \alpha_x = \alpha_y$$

$$n \sigma_x \cdot \sigma_y = n \sqrt{\frac{\Sigma p \alpha_x^2}{n}} \cdot \sqrt{\frac{\Sigma p \alpha_y^2}{n}} = n \cdot \frac{\Sigma p \alpha^2}{n} = \Sigma p \alpha^2 = 14054$$

also: $k = 55870 : 14054 = 0,397$

Der Standardfehler von k

$$m = \frac{1 - k^2}{\sqrt{n}} = \frac{1 - 0,158}{\sqrt{45}} = \frac{0,842}{6,7} = 0,125$$

$$k = \mathbf{0,4 \mp 0,13}$$

auch für *ungleichaltrige Nichtgeschwister* ausgeführt (Tabelle X bis XII)[1]). Bei diesen Berechnungen habe ich jedoch die Korrelationsbestimmung weggelassen. Ihre Durchführung hätte keinen Sinn, denn die Korrelation bei ungleichaltrigen Nichtgeschwistern *muß* theoretisch $= \pm O$ sein, auch wenn sich an empirischen Material *zufällig* eine kleine Korrelation ergeben sollte.

Schließlich habe ich auch noch die Ähnlichkeit *der rechten mit der linken Körperhälfte* zum Vergleich herangezogen. Über die Vererbung von Merkmalen, welche auf der Haut asymmetrisch lokalisiert sind, ist gar nichts Sicheres bekannt. Der Satz von *Poll*: „Getrennte Erbanlagen für rechts und links gibt es nicht", ist deshalb, selbst wenn sich Ausnahmen auffinden lassen würden, wenigstens *in der Regel* zutreffend. Die Unterschiede zwischen rechts und links sind infolgedessen der Regel nach, wenn nicht immer, durch paratypische Faktoren in der ontogenetischen Entwicklung bestimmt, und die Ähnlichkeit zwischen rechts und links drückt den höchsten Grad derjenigen Ähnlichkeit aus, die bei übereinstimmenden Erbanlagen ohne besondere Beeinflussung des Milieus erreichbar ist[2]). Es schien mir deshalb interessant, auch die beiden Körperhälften zur Kontrolle meiner übrigen Befunde heranzuziehen.

Zur Besprechung der Resultate habe ich die gefundenen Zahlen in einer Übersichtstabelle zusammengestellt (Tab. IV). Aus dieser geht hervor, daß bei allen drei Methoden die Ähnlichkeit der identischen Zwillinge größer erscheint als die der nichtidentischen, diese wiederum größer als die der Nichtgeschwister. Zwischen der Ähnlichkeit gleichaltriger und ungleichaltriger Nichtgeschwister ist kein feststellbarer Unterschied vorhanden. Das besagt, daß die Alterskorrelation in bezug auf die Naevuszahlen im schulpflichtigen Alter schon eine sehr geringe ist (vgl. die damit übereinstimmenden Befunde von *Michel*). Die Körperhälften verhalten sich in ihrer Ähnlichkeit zueinander wie die identischen Zwillinge; die etwas geringe Ähnlichkeit in bezug auf die glatten Naevi wird wohl ein Zufall sein, denn die betreffenden Ziffern befinden sich meist noch innerhalb der Grenzen des einfachen mittleren Fehlers der kleinen Zahl.

Dieser mittlere Fehler ist, wenigstens bei der zweiten Berechnungsmethode, meist erheblich. Er ist hier so wesentlich größer als bei der ersten Methode, daß sich daraus erkennen läßt, wie der mittlere Fehler

[1]) Wegen der hohen Druckkosten konnten nur die ersten 3 Tabellen (als Beispiel der angewandten Methode) hier zum Abdruck gelangen.

[2]) Gegen diesen Schluß könnte eingewendet werden, daß die natürliche Asymmetrie (Herz, Gehirn, Leber usw.) möglicherweise auch eine Asymmetrie der Naevi bedingt. Dem Einwand muß man aber entgegenhalten, daß über die Bevorzugung einer Körperhälfte durch die Naevi (abgesehen von einer nachprüfungsbedürftigen Angabe bei den Angiomen) nichts bekannt ist.

Tabelle IV.

	Gesamtnaevi	elevierte Naevi	glatte Naevi
identische Zwillinge	73,2% ∓ 1,0	64,9% ∓ 1,4	65,6% ∓ 1,7
rechte und linke Körperhälfte	72,6% ∓ 1,4	65,0% ∓ 1,9	59,2% ∓ 2,5
nichtidentische Zwillinge . . .	56,3% ∓ 1,6	64,3% ∓ 1,9	41,6% ∓ 2,1
gleichaltrige Nichtgeschwister .	56,3% ∓ 1,5	47,3% ∓ 1,5	41,9% ∓ 1,7
ungleichaltrige Nichtgeschwister	49,2% ∓ 1,2	45,6% ∓ 1,6	44,2% ∓ 1,8
identische Zwillinge	0,73 ∓ 0,17	0,59 ∓ 0,24	0,63 ∓ 0,25
rechte und linke Körperhälfte	0,70 ∓ 0,24	0,70 ∓ 0,31	0,55 ∓ 0,30
nichtidentische Zwillinge . . .	0,45 ∓ 0,27	0,62 ∓ 0,23	0,42 ∓ 0,27
gleichaltrige Nichtgeschwister .	0,57 ∓ 0,27	0,48 ∓ 0,25	0,42 ∓ 0,27
ungleichaltrige Nichtgeschwister	0,56 ∓ 0,24	0,49 ∓ 0,31	0,51 ∓ 0,19
identische Zwillinge	0,40 ∓ 0,13	0,38 ∓ 0,13	0,40 ∓ 0,13
rechte und linke Körperhälfte	0,40 ∓ 0,12	0,38 ∓ 0,12	0,29 ∓ 0,13
nichtidentische Zwillinge . . .	0,20 ∓ 0,19	0,32 ∓ 0,19	0,19 ∓ 0,22
gleichaltrige Nichtgeschwister .	0,10 ∓ 0,20	0,11 ∓ 0,20	0,05 ∓ 0,20
ungleichaltrige Nichtgeschwister	0,0 ∓ 0,0	0,0 ∓ 0,0	0,0 ∓ 0,0

der kleinen Zahl der Naevi gegenüber dem mittleren Fehler der kleinen Zahl der Fälle ganz zurücktritt, so daß er praktisch kaum ins Gewicht fällt. Auch bei der Korrelationsmethode ist der mittlere Fehler der kleinen Zahl nicht übermäßig groß. Sogar nach Abzug des dreifachen mittleren Fehlers würde bei den identischen Zwillingen noch ein Rest von Korrelation bestehen bleiben; das besagt aber, daß man etwa 400 gegen 1 wetten kann, *daß bei den identischen Zwillingen tatsächlich eine Korrelation bezüglich der Naevuszahlen besteht.* Das Bestehen einer Korrelation bezüglich der Naevuszahlen bei homologen Zwillingen wird also durch unsere Befunde mit einem hohen Maß von Wahrscheinlichkeit bewiesen[1]). Aber auch diejenigen Zahlen, bei denen die Verhältnisse nicht ganz so günstig liegen, sind doch nicht bedeutungslos. Denn man darf nicht vergessen, daß die Ziffern, welche tatsächlich gefunden sind, den wirklichen Verhältnissen wahrscheinlich am nächsten kommen; die Fehlerberechnung soll uns ja nur ein Urteil über die Sicherheit bzw. über den Grad der Wahrscheinlichkeit der Beweisführung ermöglichen. Die tatsächlich gefundenen Ziffern sind aber gerade so, wie sie erwartet werden müßten, *wenn eine idiotypische Dis-*

[1]) Während mir *die paratypische Natur* der beobachteten Naevi auf Grund meiner Befunde ganz sicher zu sein scheint, halte ich *die Existenz einer idiotypischen Naevusdisposition* infolge der naturgemäßen Beschränktheit meines Materials (vgl. besonders die elevierten Naevi auf Tab. IV) zwar für äußerst wahrscheinlich, aber doch noch nicht für völlig sicher bewiesen. Da wir jedoch in der zwillingspathologischen Forschung jetzt eine Methode besitzen, mit deren Hilfe sich idiotypische Dispositionen exakt errechnen lassen, so ist auch die Lösung des Problems der idiotypischen Naevusdisposition *nunmehr nur noch eine Frage der Zeit,* nämlich eine Frage der Materialvermehrung.

position zur Naevusbildung existierte: die Ähnlichkeit ist bei identischen Zwillingen am größten, bei nichtidentischen etwa halb so groß, bei Nichtgeschwistern gar nicht mehr nachweisbar (0,4 : 0,2 : 0,1). Das Ausmaß der Ähnlichkeit ist allerdings auch bei den identischen Zwillingen nur recht gering (ca. 0,4). Von vorwiegend erblicher Bedingtheit der Naevi (bei welcher die Korrelation nahezu gleich 1 sein müßte) kann also auch nach diesen Befunden gar keine Rede sein, doch zeigt sich, daß andererseits offenbar auch der Idiotypus einen gewissen, wenn auch geringen Einfluß hat auf die Zahl der Naevi, welche entstehen. Diese idiotypische Disposition zur Naevusbildung ist feststellbar durch das Verhältnis der Ähnlichkeit identischer Zwillinge zur Ähnlichkeit nichtidentischer, das hier für die Gesamtnaevi den hohen Wert von ca. 0,4 : 0,2, also von ca. 2 : 1 hat. Da dieser Unterschied durch eine Ungleichartigkeit der Außeneinflüsse bei nichtidentischen Zwillingen gegenüber denen bei identischen wohl kaum erklärt werden kann, müssen wir ihn als den Ausdruck idiotypischer Differenzen in bezug auf die Disposition zur Naevusentstehung bei identischen Zwillingen einerseits, nichtidentischen andererseits auffassen.

Für die gewöhnlichen und die typischen Muttermäler gilt also der Satz, daß der einzelne Naevus ganz vorwiegend paratypisch bedingt ist. Der einzelne Naevus ist also, kurz formuliert, eine *paratypische Mißbildung*. Warum der einzelne Naevus gerade an dieser oder jener Stelle sitzt, warum er piliert, erhaben, pigmentiert usw. ist, kurz: warum er gerade diese spezielle Form hat, das alles läßt sich aus einer besonderen Beschaffenheit der Erbanlagen *nicht* erklären. Dagegen bestehen *geringe* Verschiedenheiten in bezug auf die Leichtigkeit, mit der sich bei Vorhandensein der unbekannten naevuserzeugenden Einflüsse bei den einzelnen Individuen Naevi bilden, und diese geringen Verschiedenheiten sind in hohem Maße von den Erbanlagen abhängig. Es existiert also eine, in ihrem Ausmaße geringe *idiotypische Disposition zur Naevusbildung*.

Trotz des Vorhandenseins dieser idiotypischen Disposition wäre es übrigens mißverständlich und deshalb nicht zweckmäßig, wenn man die Naevi als „idiodispositionelle“ Mißbildungen bezeichnen wollte. Die idiotypische Disposition ist ja bei den Naevi so gering, daß sie sich eben gerade nachweisen läßt. In der Ätiologie der Muttermäler überwiegt also das paratypische Moment so stark, daß man, da es sich ja nur um quantitative Unterschiede handelt (vgl. die Ausführungen über die Relativität des Erblichkeitsbegriffes in meiner „Vererbungspathologie“), der Wahrheit entschieden näher kommt, wenn man die Naevi *paratypisch*, als wenn man sie idiodispositionell nennt.

C. Bedeutung der Untersuchungsergebnisse für die allgemeine Naevuslehre.

1. *Der Naevusbegriff.*

Die Forderung *Hebras* und *Kaposis*, nur wirklich angeborene Bildungen als Naevi zu bezeichnen, konnte sich nicht durchsetzen. Nur *Vörner* und *Ricker-Schwalb* legten auch noch in neuerer Zeit auf das Angeborensein der Naevi Gewicht. Wie in exakter Weise zuerst durch die große Statistik von *Michel* gezeigt wurde, sind die gewöhnlichen Naevi aber nur ausnahmsweise schon bei der Geburt vorhanden; die meisten entstehen nacheinander im Laufe des Lebens. Allein die ausgedehnteren, ungewöhnlicheren Naevusformen pflegen schon vor der Geburt manifest zu werden. Der im Durchschnitt etwas verschiedene Zeitpunkt der Entstehung wird uns aber kaum dazu veranlassen, in den größeren selteneren und den kleineren häufigeren Naevi etwas prinzipiell Verschiedenes zu sehen.

Wurde die Forderung, daß die Naevi im Moment der Geburt vorhanden sein müßten, so gut wie allgemein abgelehnt, so vermochte sich doch die Auffassung durchzusetzen, daß die Naevi ,,kongenital" sind, d. h., daß sie wenigstens in der *Anlage* schon mit auf die Welt kommen, daß sie also stets vor der Geburt, wenn auch nicht manifest werden, so doch in ihrem Wesen entstehen. Gebilde, die bereits bei der Geburt in der Anlage vorhanden sind, können erblich sein, brauchen es aber nicht zu sein; Gebilde, die erblich sind, d. h. die ausgesprochen familiär auftreten, sind aber natürlich stets als kongenital zu betrachten. Die Tatsache der Erblichkeit mancher Dermatosen (Epheliden, Keratosis palmaris et plantaris) ist deshalb für viele Autoren die Veranlassung geworden, diese Leiden den Naevi, als den ,,kongenitalen" Mißbildungen der Haut, zuzuzählen. Daß man auch umgekehrt argumentieren kann, zeigen die Ausführungen von *Vörner*, der die Epheliden und die Keratosis palmaris *gerade ihrer Heredität wegen* von den Naevi abtrennen möchte. *Vörner* scheint aber auch der einzige Autor zu sein, der es gewagt hat, einem Teil der Naevi erblichen Charakter mit Bestimmtheit abzusprechen; so betont er zum Beispiel, ,,daß der Naevus spilus nicht hereditär ist". Seine Beweisführung stützt sich freilich nur darauf, daß dieser Naevus in annähernd entsprechender Identität (makroskopisch, mikroskopisch und in loco) bei mehr als einem Familienmitglied für gewöhnlich nicht vorkomme. Daß dieses Argument (Fehlen familiären Auftretens) nicht zwingend ist, wurde von mir schon durch den Hinweis auf die polyide Vererbung dargetan.

Alle anderen Autoren scheinen auch schon vor den *Meirowskyschen* Arbeiten den Erbanlagen bei der Entstehung der Naevi zwar nicht die alleinige, aber doch die bei weitem wesentlichste Rolle eingeräumt zu haben. Das ist ohne besondere Erörterungen mit großer Selbstver-

ständlichkeit geschehen und hat seinen Hauptgrund wohl in der Tatsache gehabt, daß es schwer ist, sich vorzustellen, durch was für Außenfaktoren die Naevi bzw. die Anlagen zu ihnen in utero entstehen sollten. Man hat deshalb die erbliche Bedingtheit der Mehrzahl der Naevi nicht erst behauptet, sondern einfach vorausgesetzt; die Frage, ob wir sicher sein dürfen, daß diese Voraussetzung stimmt, scheint überhaupt bisher noch von keinem Autor ernstlich aufgeworfen worden zu sein.

Meirowsky fand also, als er seine „idioplasmatische[1]) Naevustheorie" bekannt gab, einen gut vorbereiteten Boden. Die idioplasmatische Naevustheorie besagt, daß die Naevi der Ausdruck von „Zustandsänderungen der Erbsubstanz" sind, und daß sie sich folglich definieren lassen als „idioplasmatisch bedingte Veränderungen der gesamten Hautdecke oder umschriebener Stellen derselben". Meine Befunde an Zwillingen zeigen jedoch, daß es nicht angängig ist, die Erblichkeit zum Angelpunkt der Naevusdefinition zu machen, ja daß die Erblichkeit nicht einmal mehr als Indizium des Naevuscharakters verwendet werden darf. Denn im Gegensatz zu der herrschenden Meinung haben die Untersuchungen mit Hilfe der Zwillingsmethode gezeigt, daß die überwiegende Mehrzahl der charakteristischsten Naevi ganz vorwiegend paratypischer Natur sind.

Die parakinetischen Faktoren, welche die Naevi hervorrufen, kennen wir freilich noch nicht. Nach den bisherigen Anschauungen ließe sich bloß das eine über sie sagen, daß sie schon während der Embryonalperiode einwirken müssen, denn die Naevi sind ja „kongenital". Auffallend wäre dann nur, daß zwischen der Verursachung der Naevi und ihrer schließlichen Entstehung ein oft recht langer Zeitraum besteht. Doch ist das nicht ohne Analogien. Paratypische, also durch äußere Reize entstandene Eigenschaften brauchen durchaus nicht immer gleich nach der Einwirkung des Reizes zu entstehen. *De Vries* hat in verschiedenen Fällen nachgewiesen, daß für die Manifestation gewisser Eigenschaften (meist Monstrositäten) Milieufaktoren maßgebend sind, die zu einer ganz bestimmten ontogenetischen Entwicklungsperiode einwirken. Der fertige Organismus ist also das Produkt aus dem Idiotypus (der Summe aller Erbanlagen) und den *in der sensiblen Periode* einwirkenden Umweltfaktoren; was in dieser Periode determiniert wird, entfaltet die spätere Entwicklung. So ist es eine bekannte Erscheinung, daß fast ein Jahr vor der Entstehung des Laubes der Charakter der sog. Licht- bzw. Schattenblätter bestimmt wird.

---

[1]) Das Wort „Keimplasma" vermeide ich. Das Ausschlaggebende an dem betreffenden Plasma ist nicht, daß es „keimt", sondern daß es der Sitz des eigentlichen, potentiell unvergänglichen Wesens der Zelle, ihres „Idiotypus", ihrer „Erbmasse" ist. Dem Wort Idioplasma (*v. Naegeli*) gebührt außerdem die Priorität!

Theoretisch läßt es sich aber ganz gut vorstellen, daß analoge Vorgänge beim Menschen und speziell in der Naevusätiologie statthaben. Andererseits dürfen wir uns jedoch nicht verhehlen, daß es noch unsicher ist, ob die Anlage zu den postnatal entstehenden Naevi überhaupt schon in der Embryonalperiode determiniert wird. Es ist *vollständig unbewiesen*, daß die Anlage zu den überaus zahlreichen Naevi, die erst im Laufe der Kindheit erscheinen, schon im Moment der Geburt vorhanden war. Daß typische Naevi auch ohne eine solche kongenitale Anlage entstehen können, wird durch einzelne Beobachtungen recht wahrscheinlich. So gelang es *Zieler*, durch Bestrahlung mit der *Kromayer*schen Quarzlampe bei einem Xerodermakranken zwei celluläre Lentigines zu erzeugen. Der Einwand, daß durch die Bestrahlung ein schon vorher bestehender Naevus pigmentreich und hierdurch sichtbar geworden sei, widerlegt sich für die eine der beiden provozierten Lentigines dadurch von selbst, daß die betreffende Bildung im Epithel und in den obersten Cutisschichten einer durch die Bestrahlung bewirkten Narbe lag, also in einem neugebildeten Gewebe. *Sprinz* sah einen 22jährigen Artilleristen, der eine Quetschung an der rechten Kopfseite erlitt. Drei Jahre später heißt es, daß die Kopfhaut an der Stelle zusammengeschrumpft sei. Etwa 1 Jahr danach bestand daselbst eine warzige pigmentierte Wucherung, die die ganze Hälfte des Hinterhauptes und die rechte Seitenfläche des Kopfes vom Ohr nach hinten zu einnahm, und in der sich mikroskopisch mächtige Stränge von Naevuszellen vorfanden.

Daß alle Naevi kongenital seien, ist also eine Hypothese, die kaum besser begründet ist als die, welche das gleiche von den malignen Tumoren behauptet. Auch für die malignen Tumoren wurde ja kongenitale Keimversprengung (*Cohnheim*) und selbst Erblichkeit vielfach angenommen. Daß diesen Annahmen die Allgemeingültigkeit fehlt, beweisen aber die Experimente der neuesten Zeit, in denen es durch Anwendung äußerer Reize (Teerpinselungen) verschiedenen Forschern gelang, Carcinome künstlich zu erzeugen.

Die Naevi sind also nicht nur nicht hereditär, auch ihre kongenitale Natur muß mit einem großen Fragezeichen versehen werden. Solange wir die wahren Ursachen der Naevi nicht besser kennen, scheint es mir deshalb unangängig, in einer Naevusdefinition von der Ätiologie mehr zu sagen, *als daß sie unbekannt ist.* Das würde aber wichtige Konsequenzen für die Abgrenzung des Naevusbegriffs nach sich ziehen.

Das typische „Muttermal", gleichgültig, welchen histologischen Charakters, ist in der überwiegenden Mehrzahl der Fälle eine asymmetrische Mißbildung. Fälle, die von dieser Regel abweichen (manche systematisierten Mäler, Badehosennaevi, Naevi mit medianer Lokalisation), gehören zu den Ausnahmen. Bei einseitigen Mißbildungen

ist Erblichkeit aber so gut wie nie beobachtet. *Federley* sagt direkt, einseitige Mißbildungen seien „natürlich" nicht erblich. Die Fälle, welche dieser Regel widersprechen, sind nicht einmal über jeden Zweifel erhaben (z. B. Heterochromie der Iris). Die Asymmetrie ist also im allgemeinen geradezu ein Test auf überwiegende Bedeutung nichterblicher Einflüsse, und wir können eine „*morphologische Vererbungsregel*" postulieren, welche lauten würde: *Typisch einseitige Merkmale sind in der Regel nicht erblich, typisch symmetrische Mißbildungen sind in der Regel erblich.*

Mit diesen Erfahrungen stehen die Ergebnisse meiner Untersuchungen in voller Übereinstimmung. Höhere Grade von Erblichkeit ließen sich zwar vielfach konstatieren, jedoch nur bei solchen „Naevi", bei denen auch die Symmetrie in ausgesprochener Weise hervortrat (z. B. Epheliden, gewisse Teleangiektasien, Comedonen). Das sind aber alles Leiden, deren Einreihung zur Naevusgruppe umstritten ist und — wir können jetzt sagen: *paradoxerweise* — gerade der Erblichkeit wegen immer wieder erzwungen werden sollte.

Diejenigen Bildungen, welche im Zentrum der Naevusgruppe stehen und ihre typischsten Vertreter sind, pflegen also asymmetrisch und nichterblich zu sein. Wäre es daher nicht möglich, die Asymmetrie und die Nichterblichkeit zu einem Indizium des Naevuscharakters zu machen und zur Definition des Naevusbegriffs zu verwerten? Bot doch der Naevusbegriff in den letzten Jahrzehnten geradezu den Anblick einer Inflation: immer zahlreichere Dermatosen wurden ihm einverleibt, bis schließlich alles, was an der Haut erblich ist, diesen Namen tragen sollte.

Alle Dermatosen, die *der Regel nach* symmetrisch auftreten, sind erst in letzter Zeit den Naevi einverleibt worden; es sind das dieselben, die — wie wir jetzt wissen: *im Gegensatz* zu den ursprünglich als Naevi bezeichneten Gebilden — häufig familiäres Auftreten zeigen (Syrinyom, Pringlesche Krankheit, Dyskeratosis Darier, Keratosis palmaris et plantaris). Diese Krankheiten *auf Grund ihrer Erblichkeit* als „Krankheiten mit bekannter Ätiologie" aus der Naevusgruppe wieder herauszunehmen, schiene mir vom Standpunkt der systematischen Dermatologie nicht unzweckmäßig; ich glaube, daß der Naevusbegriff durch diese Zurückführung auf seinen ursprünglichen Umfang an Brauchbarkeit und Gewicht gewinnnen würde.

So führen uns unsere Untersuchungen zu einer Naevusdefinition, die der jüngsten Naevusdefinition (*Meirowsky* und *Leven*) diametral entgegengesetzt ist; denn während die genannten Autoren gerade die Erblichkeit zum Grundpfeiler ihrer Begriffsbestimmung erhoben, machen wir den Vorschlag, alle erblichen Dermatosen, eben dieser Erblichkeit wegen, aus der Naevusgruppe auszuscheiden.

Bei dieser Frage nach der Naevusdefinition handelt es sich nicht um ein müßiges Spiel der Phantasie. Haben doch die hervorragendsten und angesehensten Dermatologen sich damit abgemüht, dem schwer erfaßbaren Naevusbegriff eine exakte Begrenzung zu geben. Unter allen diesen Definitionen wankt aber heute der Boden. Ein Gewebsüberschuß ist nicht immer vorhanden (Naevus depigmentosus, Naevus anaemicus), mit der Erblichkeit geht es nicht, ja, nicht einmal die kongenitale Natur ist sicher! Von der bekannten Definition *Jadassohns*, die wohl am meisten Anerkennung gefunden hat, bleibt unter diesen Umständen nichts mehr übrig als „circumscripte Mißbildungen der Haut und der angrenzenden Schleimhäute". Auch so würde die Definition freilich noch genügen — wenn man nur genau wüßte, was „Mißbildungen" sind. Auf jeden Fall ist aber diese Definition außer ordentlich weit, und wenn man den Begriff der „chemischen Mißbildung" (*Garrod*) anerkennt, so umfaßt sie kaum weniger als die *Meirowsky*sche Definition; nur die *universellen* Hautmißbildungen werden durch sie ausgeschlossen.

Ich würde deshalb eine Naevusdefinition für zweckmäßig halten, die sich an die Charaktere der typischen „Muttermäler" hält, die folglich alle Leiden mit bekannter Ätiologie (Erblichkeit!) ausschließt, und die auf diese Weise den ursprünglichen Naevusbegriff im wesentlichen wiederherstellt. Ich betrachte deshalb die Naevi als die klinische Zusammenfassung derjenigen *stabilen bzw. sehr chronischen, circumscripten Veränderungen der Haut* und der angrenzenden Schleimhäute, welche *unbekannter Ätiologie sind*, und welche *der Regel nach* (nicht ausnahmslos) *asymmetrisch auftreten.* Die in dieser Weise begrenzten Naevi sind in der überwiegenden Mehrzahl der Fälle bzw. in jedem Fall *paratypische* Mißbildungen. Viele sind kongenital (bei der Geburt manifest oder in der Anlage vorhanden); für andere ist dagegen kongenitale Natur fraglich oder selbst unwahrscheinlich (z. B. *Zielers* Fall, Angiomata senilia, Cutis pendula).

2. *Die Naevustheorien.*

Da die Genese der Muttermäler schon immer ein ganz besonders dunkles Problem der Dermatologie war, so kann es nicht wundernehmen, daß die verschiedensten Autoren versucht haben, Hypothesen über die Natur der Naevi aufzustellen und zu begründen. Allgemein sind es zwei Dinge, welche durch diese Hypothesen, die sog. *Naevustheorien*, eine Aufklärung finden sollen:

1. die wesentliche Ursache der Naevi überhaupt, ihre „kausale Genese" („*kausalgenetische Naevustheorien*"),
2. die wesentliche Ursache ihrer oft eigenartigen Form und Lokalisation, ihre „formale Genese" („*formalgenetische Naevustheorien*").

Freilich wird sich die Trennung in formale und kausale Genese (*E. Schwalbe*) bei den Naevi wie auch sonst in der Pathologie nicht immer scharf durchführen lassen, denn man kann sich gut vorstellen, daß dasjenige Moment, welches an dem *Vorhandensein* eines Naevus schuld ist, auch dessen *Begrenzung* und *Lokalisation* bedingt, und bei einer Reihe von Naevi ist das wohl auch der Fall. Trotzdem aber erweist sich bei der Bewertung der für die Naevusgenese aufgestellten Vermutungen die Unterscheidung von kausalgenetischen und formalgenetischen Naevustheorien als zweckmäßig; denn wenn wir die Ursache eines Naevus kennen (z. B. eine krankhafte Erbanlage), so kann uns die Eigenart seiner Ausbreitung immer noch problematisch bleiben, und wenn wir andererseits von einem Naevus wissen, daß er z. B. den Haarströmen folgt, so kann uns immer noch rätselhaft sein, warum in diesem Gebiet der Haarströme überhaupt jene circumscripte Gewebsmißbildung, die wir als Naevus bezeichnen, entstehen konnte.

Die meisten Naevustheorien sind nun im wesentlichen formalgenetischer Natur; sie bemühen sich, in erster Linie nicht eigentlich die Ursache der Naevusentstehung, sondern vielmehr die oft eigentümliche, offenbar gesetzmäßige Form und Lokalisation (die „Systematisation“) der Muttermäler unserem Verständnis näherzubringen. Dahin gehören die Theorien, welche Beziehungen der Naevi, besonders der systematisierten, zum Verlauf der Nervenstämme behaupten (*v. Bärensprung, Th. Simon, Spietschka*), Beziehungen zum Verlauf der Lymphgefäße (*Heller*), der Blutgefäße (*Pfeiffer*), zu den *Langer*schen Spaltrichtungen der Haut (*O. Simon*), zu den *Voigt*schen Grenzlinien der Verästelungsgebiete der Hautnerven (*Philippson*), zu den Haarströmen (*Blaschko, Jadassohn*) und zu den angeblichen Metameren der Haut (*Pečirka, Blaschko, Brissaud*). Von ihnen hat sich bisher nur die Theorie, welche Beziehungen zu den *Voigt*schen Linien sucht, und besonders die, welche Beziehungen zu den Stellen annimmt, an denen Haarströme verschiedener Richtung zusammentreffen, oder von denen sie ausgehen, allgemeine Anerkennung verschaffen können.

Aber alle aufgezählten Theorien sagen nichts aus über die eigentliche Ursache der Naevi. Die Hypothesen, welche nach dieser Richtung hin Aufklärung bringen wollten, fanden meist noch weniger Zustimmung. Veraltet ist die volkstümliche Hypothese vom Versehen der Schwangeren und die Hypothese der Zwillingskeime (*Bircher*). Auf *Unnas* Drucktheorie, welche zur Erklärung angeborener Angiome konzipiert wurde, bin ich schon oben ausführlich eingegangen. Die auf *Cohnheims* Darlegungen fußende Lehre, daß Entwicklungskomplikationen das Auftreten von Geschwulstbildungen[1]) begünstigen, ist vorläufig noch zu

[1]) Die Mehrzahl der Naevi beruhen auf einem Gewebsüberschuß über das Normale und können als benigne Tumoren oder wenigstens als geschwulstähnliche Gebilde, „Blastoide“, aufgefaßt werden.

allgemeiner Natur, um eine Bedeutung beanspruchen zu können. Einen Übergang dieser Lehren zu den formalgenetischen Naevustheorien bildet *Virchows* fissurale Theorie, über deren Bedeutung aber die Meinungen noch weit auseinander gehen.

Bei der geringen Bedeutung, die den bisherigen kausalgenetischen Naevustheorien allgemein zuerkannt wurde, mußte die neue, fast rein kausalgenetische Naevustheorie *Meirowskys* und *Levens* lebhaftes Interesse erwecken. Dabei scheint mir aber ihr kausalgenetischer Charakter nicht genügend beachtet zu sein, da nämlich die Ansicht vertreten wird, daß sie die anerkannten anderen Naevustheorien, z. B. die Haarstromtheorie, verdrängen und ersetzen könne. Daß ein solches Konkurrenzverhältnis zwischen diesen Theorien nicht bestehen kann, versteht sich jedoch von selbst, wenn man sich vor Augen führt, daß die eine Theorie die kausale, die andere die formale Genese der Naevi erklären will. Ein Naevus könnte aber, theoretisch betrachtet, sehr wohl auf einer Störung der Erbmasse beruhen, sich demgemäß vererben und trotzdem gleichzeitig an der Stelle der Haarströme lokalisiert sein. Auch wenn die Theorie *Meirowskys* richtig und allgemeingültig wäre, brauchte also keine der vielen anderen Naevustheorien, soweit es sich um formalgenetische Theorien handelt, falsch oder auch nur überflüssig zu sein.

Nun ist aber die idioplasmatische Naevustheorie durch meine Befunde an Zwillingen widerlegt. Die von mir beobachteten zahlreichen „Naevi" erwiesen sich in der Regel als paratypische Bildungen. Es fanden sich aber auch Ausnahmen von dieser Regel, so daß folglich die Ätiologie derjenigen Gebilde, welche man in die Naevusgruppe einzureihen pflegt, in den einzelnen Fällen offenbar ganz verschieden sein kann.

Die Vertreter der idioplasmatischen Naevustheorie glaubten die anderen Naevustheorien besonders auch deshalb ablehnen zu müssen, weil diese höchstens für einen Teil, nicht aber für alle Naevi zutreffen könnten. Die idioplasmatische Naevustheorie soll dahingegen *in einheitlicher Weise auf alle Naevi* anwendbar sein. Diese Auffassung mußte von vornherein stutzig machen. Je besser wir mit den erblichen Krankheiten bekannt geworden sind, um so mehr mußten wir erkennen, daß nicht nur die einzelnen Formen größerer Krankheitsgruppen, sondern daß selbst die verschiedenen Fälle ein und desselben Symptomenkomplexes oft eine sehr verschiedene Ätiologie haben.

Das gilt einmal in dem Sinne, daß ein Leiden, welches erblich ist, im einen Falle diesem, im anderen Falle jenem Erblichkeitsmodus folgen kann; das gleiche oder ähnliche äußere Symptomenbild kann also durch ganz verschiedene Störungen der Erbstruktur hervorgerufen werden. Als Beispiele verweise ich auf die Hemeralopie (ohne

Myopie dominant, mit Myopie rezessiv-geschlechtsgebunden), den Zwergwuchs, die Friedreichsche Ataxie, die Ectopia lentis (ohne Ectopia pupillae oft dominant, mit ihr wahrscheinlich recessiv), und die Retinitis pigmentosa (meist typisch recessiv, ausnahmsweise dominant). Dermatologische Beispiele bilden die Epidermolysis bullosa (teils dominant, teils wahrscheinlich recessiv), der Albinismus (im allgemeinen recessiv, als lokalisierter Albinismus dominant), die Keratosis palmaris et plantaris, vielleicht auch die Ichthyosis vulgaris.

Andererseits kann aber auch das gleiche oder ein sehr ähnliches Symptomenbild, welches das eine Mal als Folge einer Zustandsänderung des Erbbildes entsteht, in einem anderen Falle einfach durch äußere Faktoren hervorgerufen sein. Als Beispiel diene die Taubstummheit (teils erblich, teils Folge von Meningitis, Lues usw.), der Diabetes mellitus (nur in einem kleinen Teil der Fälle erblich), die Struma (meist toxisch-infektiös, endemisch, gelegentlich erblich), der Mikrophthalmus und das Iriskolobom (zuweilen erblich, von *Pagenstecher* aber durch Intoxikation trächtiger Kaninchen künstlich hervorgerufen).

Wenn aber schon bei eng umschriebenen Krankheitsbildern solche Möglichkeiten in Betracht gezogen werden müssen, wieviel mehr muß man dann an ätiologische Verschiedenheiten denken bei den Repräsentanten einer so vielgestaltigen Gruppe, wie es die Naevi sind! Genau wie bei dem Kartoffelkäfer Leptinotarsa die auf dem Halsschild befindlichen Flecken sich bald als bloße Paravariationen (nichterbliche Abweichungen), bald aber als streng erbliche Pigmentmuster erweisen sollen (*Tower*), und wie die infektiöse Buntheit der Malvaceen dem durch das Eiplasma übertragenen Status albomaculatus und der ausgesprochen erblichen Albomarmoratasippe äußerlich ganz ähnlich sieht (*Correns*), so könnte doch auch bei den Säugetieren und beim Menschen eine abnorme Fleckenzeichnung bald paratypischer, bald idiotypischer Natur sein.

Daß das keine bloße Vermutung ist, hat sich bei meinen Zwillingsuntersuchungen mehrfach ergeben. Die Hoffnung auf eine *einheitliche* Erklärung der Naevi ist deshalb als gescheitert zu betrachten. Es wäre ja nach den bisherigen Ergebnissen der Vererbungspathologie in der Tat verwunderlich gewesen, wenn eine, zu einem wesentlichen Teil nach klinischen Gesichtspunkten geschaffene und, wie jeder weiß, sehr heterogene Krankheitsgruppe sich schließlich als eine enge ätiologische Einheit erwiesen hätte! So wie man den Glauben an eine *klinische* und an eine *anatomische* Einheitlichkeit der Naevi und speziell der systematisierten Naevi fallen lassen mußte, und wie schon *Jadassohn* es verwarf, die formale Genese der Muttermäler „auf ein einziges Prinzip zurückführen", so läßt sich auch der Glaube an eine *ätiologische* Einheitlichkeit dieser vielgestaltigen Gebilde, also an eine Einheitlichkeit ihrer kausalen Genese, nicht aufrecht erhalten.

Die Naevi sind also ätiologisch nicht einheitlich; zum größeren Teile sind sie sicher nichterblich; einzelne zu den Naevi gerechnete Bildungen zeigen aber mehr oder weniger ausgesprochene Erblichkeit [manche Formen von lokalisiertem Albinismus und von Teleangiektasien, der Morbus *Recklinghausen*[1])]. Jeder Versuch, dem Naevusbegriff auch einen ätiologisch bestimmten Hintergrund zu geben, muß deshalb zu einer Einschränkung dieses Begriffes führen bzw. zu einer Wiederherstellung seiner ursprünglichen Grenzen, wie sich auch aus der von mir vorgeschlagenen Naevusdefinition ersehen läßt.

3. *Die Systematisierung.*

Das große Verdienst von *Meirowsky* und *Leven* beruht darin, der Ähnlichkeit menschlicher Hautmißbildungen mit der Tierzeichnung, auf die *Hebra* und später *Vörner* kurz hingewiesen hatten, in systematischer Untersuchung nachgegangen zu sein. Die außerordentlich sorgfältige Zusammenstellung alles erreichbaren Materials führte zu der Erkenntnis, daß die Ähnlichkeit der Muttermäler und der Tierzeichnung bezüglich Lokalisation und Begrenzung eine unerwartet große ist.

Dieses Ergebnis berechtigte zu der Vermutung, daß bei der äußeren Ähnlichkeit auch ein tieferer innerer Zusammenhang vorhanden sei. Ich sagte: zu der *Vermutung*, denn von einer Beweisführung kann der Natur der Sache nach keine Rede sein, um so weniger, als dieser Vermutung eine Reihe ernster Bedenken entgegenstehen.

Bevor ich auf diese Bedenken eingehe, möchte ich darauf hinweisen, daß der Begriff der Systematisierung ein Sammelbegriff ist, der sicher im Wesen verschiedene Dinge enthält. Vor allem erscheint es mir nötig, drei Erscheinungen, die in ihm enthalten sind, scharf auseinander zu halten: die *Asymmetrie* bzw. Einseitigkeit („Naevus unius lateris"), die *Linienbildung* („Naevus linearis") und die *Scheckung* (Albinismis partialis[2]).

Unter Systematisierung im engeren Sinne des Wortes kann man nur jene Linienbildung verstehen, die für eine Reihe größerer Naevi so außerordentlich charakteristisch ist, und die durch die relativ häufige Wiederkehr analoger Linienmuster den Wunsch nach einer genetischen

[1]) Hierher gehören auch diejenigen erblichen multiplen Fleckenbildungen (*Meirowsky-Bruck*), welche vielfach (ob mit Recht?) als abortive Formen der *Recklinghausen*schen Krankheit aufgefaßt werden. (Vgl. auch *Holländer*, Arch. f. Dermatol. **143**, 329. 1923.)

[2]) Die Tatsache, daß es (übrigens nur relativ selten) im einzelnen Fall schwer ist, diese Differenzierung durchzuführen, besagt natürlich nichts gegen die *Notwendigkeit* einer solchen Unterscheidung, welche sich aus dem Umstand ergibt, daß die einzelnen genannten Symptome offenbar im Wesen sehr verschiedene Dinge sind.

Erklärung immer besonders geweckt hat. Der Vergleich mit der Tierzeichnung muß deshalb auch vor allen Dingen dazu dienen, uns die Genese dieser Linienbildungen verständlich zu machen. Bei der Scheckung handelt es sich nicht um Linienbildung; bei ihr liegen ganz andere Verhältnisse vor, wir müssen sie deshalb später gesondert besprechen.

Betrachtet man die von *Meirowsky* und *Leven* zusammengestellten Fälle, so wird man durch die Übereinstimmung der Linienführung bei der Tierzeichnung einerseits, bei den systematisierten Naevi andererseits vielfach geradezu überrascht. Diese Übereinstimmung erscheint aber doch wieder weniger eindrucksvoll, sobald man sich einmal die geradezu ungeheure Mannigfaltigkeit der Zeichnungsmuster im Tierreich vergegenwärtigt hat. Es dürfte kaum einen begrenzten Hautbezirk geben, zu dem man nicht bei irgendeinem Tier in seiner Zeichnung Analogien auffinden könnte; und *Meirowsky* hat ja die allerverschiedensten Tiere zum Vergleich herangezogen und sich durchaus nicht bloß auf solche Arten beschränkt, die als Vorfahren des Menschengeschlechts in Betracht kommen könnten. Bei einer solchen Mannigfaltigkeit beweist doch die Analogie nicht viel. Frappierend ist z. B. die Übereinstimmung der Naevuslinien an den Beinen mit der Zeichnung an den Beinen der Hunde; wäre aber der Lauf der Naevuslinien gerade umgekehrt, nämlich quer- und nicht längsgestellt, so würde es genau so leicht sein, frappierende Analogien im Tierreich zu finden, da in dieser Richtung verlaufende Beinstreifen ja bei den Equiden häufig sind.

Die Vermutung auf einen tieferen inneren Zusammenhang wegen der äußeren Analogie erscheint aber noch weniger gerechtfertigt, wenn wir die Naevuslinien in ihren Einzelheiten betrachten. Gerade die Hauptcharakteristica der linearen Naevi, *die Wirbelbildung, die V-förmige Figur neben der Wirbelsäule und die S-förmige an der Thoraxseite*, konnten nämlich noch bei keinem Vertreter des Tierreichs aufgefunden werden. Auch der Nachweis der *äußeren* Ähnlichkeit zwischen Naevuslinien und Tierzeichnung ist also noch nicht in lückenloser Weise erbracht!

Was ferner die Tierzeichnung von den systematisierten Mälern weitgehend unterscheidet, ist die geschwulstmäßige Natur so vieler Naevi. Bei der Tierzeichnung handelt es sich immer nur um Veränderungen im Pigmentgehalt und in der Behaarung; bei den Naevi ist dagegen makroskopisch betrachtet die Bildung von erhabenen Beeten und Tumoren, mikroskopisch betrachtet die Einlagerung von heterotopen Gewebsbestandteilen, besonders von sog. Naevuszellen, ein ganz gewöhnliches Vorkommnis. Die Lehre, welche zwischen systematisierten Naevi und Tierzeichnung einen inneren Zusammenhang

annimmt, bedarf daher noch einer Hilfshypothese, welche die geschwulstmäßige Natur so vieler Gefäß- und Pigmentmäler zu erklären hätte.

Ein weiterer wesentlicher Unterschied zwischen der Tierzeichnung und den Naevi ergibt sich daraus, daß die Tierzeichnung[1]) stets symmetrisch, der systematisierte Naevus in der Mehrzahl der Fälle einseitig ist. Dieser Unterschied ist aber gerade im Hinblick auf die idioplasmatische Naevustheorie bedeutungsvoll, weil der allgemeinen Erfahrung nach asymmetrische Mißbildungen nichterblich zu sein pflegen.

Und damit komme ich auf denjenigen Punkt, welcher den wesentlichsten Unterschied zwischen systematisierten Mälern und Tierzeichnung ausmacht: die Tierzeichnung ist ausgesprochen idiotypisch bedingt, bei den systematisierten Mälern ist das aber, wie schon auf Grund ihrer häufigen Einseitigkeit zu vermuten war, nach meinen zwillingspathologischen Befunden höchstwahrscheinlich nicht der Fall. Allerdings habe ich in meinem Material nur *einen* linearen Naevus angetroffen, und ich habe schon eingangs ausgeführt, daß ein einzelner Fall keinen zwingenden Beweis zu liefern imstande ist. Betrachten wir aber diesen Fall zusammen mit der an allen Zwillingspaaren gefundenen Tatsache, daß die beobachteten pigmentierten und cellulären Naevi paratypischer Natur sind, so werden wir ohne weiteres dazu kommen, diesen Befund auch auf die systematisierten Naevi auszudehnen. Denn ich kann mir keinen Grund denken, weshalb man die in Liniensystemen angeordneten Naevi, die doch auch histologisch den übrigen nah verwandt sind, ätiologisch abseits stellen sollte.

Selbstverständlich können meine Befunde nicht beweisen, daß *alle* Naevi paratypische Bildungen sind; daß es Naevi, auch systematisierte, gibt, die erblich bedingt sind, läßt sich infolgedessen vorläufig nicht ausschließen. Ein Beweis dafür liegt aber um so weniger vor, als meine Befunde zu dem Schluß drängen, daß mindestens die Mehrzahl der (meist einseitigen) systematisierten Naevi nichterblich sind. Zudem würde die Annahme ihrer Erblichkeit noch eine neue Schwierigkeit bringen. Die Systematisierung ist ja durchaus nicht nur eine Eigenschaft der Naevi. Auch die Psoriasis, der Lichen ruber und ekzemähnliche Dermatosen können den gleichen, offenbar in der Haut vorgebildeten Liniensystemen folgen. Die Auffassung dieser Naevuslinien als idioplasmatische Gebilde würde deshalb noch eine Hilfshypothese erfordern, welche die „funktionelle" oder „idiosynkrasische Systematisierung" bei den genannten entzündlichen Dermatosen zu erklären hätte.

---

[1]) Auch hier sehe ich von der Scheckung ab.

Muß nach alledem die Annahme einer ätiologischen Übereinstimmung zwischen systematisierten Mälern und Tierzeichnung abgelehnt werden, so bleibt doch noch die Möglichkeit offen, daß die äußere Übereinstimmung, die zwischen beiden besteht, sich durch gemeinsame *formalgenetische* Bedingungen erklärt. Wäre z. B. die alte Annahme *Kaposis* richtig, nach der die Naevuslinien einfach die Wachstumsrichtung der pathologisch veränderten Zellen anzeigen, und wäre es erwiesen, daß eine solche Abhängigkeit von der Wachstumsrichtung auch für die Tierzeichnung zutrifft, so hätten wir hier eine äußere Ähnlichkeit auf Grund einer übereinstimmenden formalen Genese trotz sehr verschiedener Ätiologie! Ob sich die Ähnlichkeit zwischen Naevuslinien und Tierzeichnung auf eine solche oder ähnliche Weise erklärt, läßt sich aber vorläufig um so weniger entscheiden, als uns ja nicht nur die formale Genese der Naevuslinien, sondern auch die der Tierzeichnung in den wesentlichsten Punkten noch unbekannt ist. Die Möglichkeit einer übereinstimmenden formalen Genese zwischen Naevuslinien und Tierzeichnung muß also zugestanden, die Entscheidung darüber aber auf später vertagt werden.

4. *Die Scheckung.*

Darüber, ob man die Scheckung zu den Naevi rechnen müsse, sind sich die Autoren nicht einig. *Meirowsky* faßt die Scheckung als einen Naevus auf, rückt sie in seiner Darstellung sehr nahe an die systematisierten Mäler und führt sie als ein Beispiel dafür an, daß die „Naevi" erblich seien. Es erscheint aber nicht berechtigt, die Scheckung so stark den übrigen Muttermälern zu nähern.

Ist es doch gerade die Erblichkeit, welche die Scheckung, ebenso wie den universellen Albinismus, von den Muttermälern *trennt*! Die Scheckung ist selten; trotzdem aber ist eine ganze Reihe von Fällen bekannt geworden, in denen sie sich bei zahlreichen Familienmitgliedern findet und in jeder Generation von neuem wiederkehrt. Die Naevi sind enorm häufig; trotzdem weiß man bei ihnen über familiäres Auftreten so gut wie nichts. Das scheint mir ein Unterschied von solchem Gewicht, daß man darüber nicht ohne weiteres hinweggehen sollte.

Die typische Scheckung bevorzugt bestimmte Lokalisationsstellen; niemals aber ist sie systematisiert im engeren Sinne des Wortes, d. h., niemals zeigt sie die für die systematisierten Naevi charakteristischen Linienbildungen[1]).

---

[1]) Der Fall *Hutchinsons* (*Meirowsky* und *Leven,* Abb. 186, 187) ist — als asymmetrisch und (anscheinend) nichterblich — keine „Scheckung", sondern ein „Naevus depigmentosus" (s. u.).

Da die Scheckung erblich ist, kennen wir ihre nächste Ursache (pathologische Erbanlage). Die Ursache ihrer speziellen Form kennen wir aber damit noch keineswegs. Im Gegenteil läßt sich sagen, daß die genauere Lokalisation und Begrenzung der einzelnen pigmentierten und depigmentierten Bezirke noch völlig rätselhaft und sicher z. T. durch andere als durch erbliche Faktoren bedingt ist. Versuchten doch *Mac Curdy und Castle* vergeblich, bei Meerschweinchen durch fortgesetzte Auslese eine Konstanz des Scheckungsmusters zu erzielen. *Baur* gelang es zwar, durch konsequente Geschwisterpaarung von gescheckten Ratten Stämme mit mehr Schwarz und solche mit weniger Schwarz zu isolieren, ein nicht unbedeutender Rest von Variabilität blieb aber auch innerhalb der erhaltenen Stämme noch zurück. Bei Rindern wurden sogar bei den Individualteilen von Doppelmißbildungen beträchtliche Abweichungen in der Ausbreitung der Scheckflecke beobachtet (*Haecker, Ackermann*). Selbst bei sicher erblicher Scheckung enthält also die Form und Lokalisation der einzelnen Flecke viel, was sich durch den Hinweis auf die pathologische Erbanlage *nicht* erklären läßt, was also andere Erklärungen erheischt.

Die Scheckung kommt bei den Tieren im allgemeinen genau so vor wie beim Menschen. Auch hier zeigt sie meist die gleiche (dominante) Erblichkeit, also die gleiche Ätiologie, auch hier bevorzugt sie die gleichen bzw. ähnliche Körperpartien, auch hier ist sie niemals systematisiert. In dieser Übereinstimmung zwischen Menschenscheckung und Tierscheckung liegt ein weiterer, bisher zu wenig beachteter *Unterschied* gegenüber den Naevi. Typische Naevi werden, trotz ihrer enormen Häufigkeit beim Menschen, bei den Tieren, auch bei den domestizierten, so gut wie nie gefunden! (*Heller*.)

Die Übereinstimmung, welche bezüglich der Scheckung zwischen Menschen und Tieren besteht, ist den Anthropologen schon vor längerer Zeit aufgefallen. *Eugen Fischer* hat die Auffassung vertreten, daß die Scheckung der Tiere mit der des Menschen in ihrem Wesen übereinstimme, da es sich bei beiden Erscheinungen um analoge Domestikationsmerkmale handle. Diese Annahme findet eine neue Stütze durch die Sammelarbeit von *Pearson, Nettleship* und *Usher* und durch die wertvollen Untersuchungen von *Meirowsky* und *Leven*, aus denen ersichtlich ist, daß die Blesse über Stirn und Scheitel sowohl bei menschlichen wie bei tierischen Schecken in ganz ähnlicher Weise angetroffen wird. Die Auffassung *Fischers* und *Meirowskys*, welche in der Scheckung beim Menschen und der bei den Tieren wesensgleiche oder wenigstens stark wesensverwandte Dinge sieht, fügt sich also durchaus in das Bild der bekannten Tatsachen ein.

Aber diese Auffassung verträgt keine Verallgemeinerung auf die „anderen" Naevi, weil hier eben die Dinge ganz anders, meist sogar

umgekehrt liegen. Die Theorien *Meirowskys* passen auf die Scheckung ausgezeichnet, auf die Naevi passen sie nicht. Bei so großen Differenzen, besonders in bezug auf die Ätiologie, erscheint es aber doch wohl zweckmäßig, Scheckung und Naevi aufs schärfste zu trennen. Eine solche Trennung läge auch ganz im Sinne meiner Naevusdefinition, da nach ihr die Scheckung als ein Leiden, dessen nächste Ursache bekannt ist (krankhafte Erbanlage), aus der Naevusgruppe auszuscheiden hat.

Das gilt jedoch keineswegs für jeden Fall von fleckweiser Depigmentierung. Meine Befunde an Zwillingen zeigten, daß es lokalisierte Leukopathien gibt, die unbekannter paratypischer Natur sind. Dann aber handelt es sich nicht um Scheckung in dem von uns angewandten Sinne, sondern um Gebilde, die unserer Naevusdefinition in jeder Richtung entsprechen, und die folglich als *Naevi depigmentosi* zu bezeichnen sind.

Es ergibt sich daher aus unseren Befunden, daß man zwei Arten circumscripter Leukopathien zu unterscheiden hat, die sich morphologisch nur schwer (durch die Prädilektionsstellen der Scheckung), zuweilen aber gar nicht unterscheiden lassen, die aber durch die Verschiedenheit ihrer Ätiologie charakterisiert sind: der *Albinismus partialis* (Scheckung, weiße Haarlocke), der sich in typischen Fällen als dominant erweist, und der *Naevus depigmentosus*, der nichterblich und dessen Ätiologie wie die aller anderen Naevi (in dem von mir definierten Sinne) unbekannt ist.

5. *Die Atavismusnatur.*

Die vielfachen Übereinstimmungen zwischen der Lokalisation der Naevi und der Tierzeichnung haben *Meirowsky* zu der Ansicht geführt, daß die Naevi Bestandteile der Haut weit zurückliegender Vorfahren des Menschengeschlechts darstellen; „nun steht die Frage der Hautfarbe des *Vor-* und *Urmenschen* zur Diskussion" (*Meirowsky*). So wie die Polythelie ein Atavismus ist, ein Wiederauftreten eines vor langen Generationsreihen normalen Merkmals, so sollen auch die Muttermäler, einschließlich der Scheckung, Rückschläge auf Vorfahrencharaktere sein. Schon die Polythelie aber kann durch die Auffassung als Atavismus nicht völlig erklärt werden. Die überzähligen Brustwarzen sitzen nämlich durchaus nicht immer auf den von oben außen nach unten innen verlaufenden Linien, auf denen sie bei unseren tierischen Vorfahren vermutlich gesessen haben; auch am Oberschenkel, in der Medianlinie der Brust, in der Achselhöhle, auf der Schulter, ja selbst an den Ohren wurden schon mehrfach sichere Mammillen angetroffen. Die Polythelie ist also nicht in allen Fällen einfach ein Atavismus, sondern sie birgt für einen Teil ihrer Formen ein wesentlich tieferes Problem. Daß überzählige Brustwarzen auch auf dem Wege progressiver Entwicklung entstehen können, wurde von *Breßlau* durch vergleichend-anatomische Untersuchungen dargetan.

Kann also schon bei der Polythelie die Auffassung als Vorfahrencharakter nicht restlos befriedigen, so liegen die Verhältnisse bei den Muttermälern für eine solche Erklärung noch sehr viel ungünstiger. Bevor ich darauf eingehe, muß ich allerdings ein paar Worte über den Begriff des Atavismus sagen.

Wohl alle Vererbungsbiologen sind sich darüber einig, daß sich der Begriff des Atavismus infolge der Erfahrungen der modernen Vererbungslehre im Stadium der Auflösung befindet. Als *echten Atavismus* kann man meines Erachtens das Manifestwerden von Vorfahrencharakteren nur dann bezeichnen, wenn es auf Grund einer Wiedervereinigung getrennt gewesener Erbanlagen erfolgt. Es würde sich in diesen Fällen also um Mixovariationen handeln. Aber auch, wenn man den Begriff weiter fassen wollte, müßte man doch daran festhalten, daß nur *erbliche* Vorfahrencharaktere im eigentlichen Sinne als Atavismen zu bezeichnen sind; diese müßten aber, wenn sie von neuem auftreten, natürlich wieder erblich sein. Jeder wahre Atavismus müßte infolgedessen, wenn seine Manifestation nicht sehr stark von Außeneinflüssen abhängig ist, bei identischen Zwillingen regelmäßig gemeinsam angetroffen werden. Wäre aber die Manifestation eines angeblichen Vorfahrencharakters vorwiegend von Außeneinflüssen abhängig, so läge kein „erbliches" Merkmal vor und folglich auch kein Atavismus im eigentlichen Sinne des Wortes.

Nun sind aber, wie meine Untersuchungen gezeigt haben, die Naevi vorwiegend nichterblicher Natur, und, wenn man sich auf den Boden meiner Naevusdefinition stellt, würde sogar der Nachweis der Erblichkeit genügen, um ein bisher als Naevus betrachtetes Gebilde aus der Naevusgruppe auszuscheiden. Mir scheint deshalb, daß für die Muttermäler im strengeren Sinne des Wortes Atavismusnatur nicht in Betracht kommen kann. Das schließt nicht aus, daß heute noch Dinge zu den Naevi gerechnet werden, die wahrscheinlich erblich bedingt und wahrscheinlich, wenigstens in einem Teil der Fälle, als Atavismen zu betrachten sind (Polythelie, Mongolenfleck).

Die Auffassung der Muttermäler als Atavismen stößt aber noch auf eine andere Schwierigkeit. Können wir uns auch vorstellen, daß die Haut unserer Vorfahren den glatten pigmentierten Naevi geglichen habe, so läßt sich so etwas für alle anderen Muttermäler doch kaum ausdenken. Schon die behaarten Mäler enthalten ja so gut wie immer Naevuszellen, die größeren sind fast stets erhaben. Wenn also die Naevi wirklich „Teilausschnitte aus der Haut unserer Vorfahren" wären, so müßte den Körper des Urmenschen eine Lage von Naevuszellen umgeben haben, fibromatöse, angiomatöse u. dgl. Gewebsschichten müßten seine Oberfläche bedeckt haben. Die Auffassung der Muttermäler als Atavismen würde also für den größten Teil der Naevi noch

eine Hilfshypothese notwendig machen, welche, etwa durch den Hinweis auf die häufige geschwulstmäßige Umwandlung atavistischer Bildungen (Progonoblastome *Mathias*), die klinisch und histologisch von der normalen Menschen- und Tierhaut abweichende Struktur der Naevi zu erklären hätte.

Noch viel unwahrscheinlicher aber ist die Hypothese, welche auch die Scheckung als Atavismus auffaßt (*Vörner*, *Meirowsky*). Die echte Scheckung wird bei freilebenden Tieren so gut wie nicht gefunden, während sie bei fast keiner der lange domestizierten Rassen fehlt, angefangen bei den Pflanzen (Malvaceen), über die Fische, Tauben, Hühner, Hunde, Katzen, Rinder, Pferde bis hinauf zu dem Menschen. Die Scheckung gehört also zu denjenigen Eigenschaften, die man als *Domestikationsmerkmale* bezeichnet hat. Auf den Begriff, das Wesen und das Zustandekommen der Domestikationsmerkmale bin ich an anderem Orte ausführlich eingegangen. Ich möchte deshalb hier nur das eine betonen, daß die *Unangepaßtheit an ein Leben im Naturzustande* im Wesen des Domestikationsmerkmals liegt, daß also die damit behafteten Individuen, solange sie noch nicht „domestiziert" sind, der negativen Selektion verfallen. Schon deshalb ist die Annahme, daß die wilden Vorfahren des Menschen Schecken gewesen sein sollen, abzulehnen.

Zur Not könnte man sich allerdings vorstellen, daß zu der Zeit, als die Menschen Schecken waren, der Zustand der Domestikation (in welchem eine Auslese nach dem Geschmack des Menschen stattfindet) gerade schon erreicht gewesen sei. Auch dann aber bliebe die Annahme *Meirowskys*, daß die Pigmentarmut des rezenten (leuzistischen) Menschen vom pigmentierten Urmenschen über eine Mittelstufe der Scheckung gegangen sei, nicht weniger unwahrscheinlich. Müßte man dann doch die gleiche Annahme auch für die domestizierten Tiere machen und daran glauben, daß alle hellfarbigen domestizierten Arten gleichfalls von scheckigen Vorfahren abstammen. Solche Hypothesen werden aber nicht nur dadurch widerlegt, daß sich für sie keinerlei Stütze in der Geschichte der Haustiere findet, sondern sie sind vor allem deshalb unrichtig, weil die Scheckung zwar grobmorphologisch, durchaus nicht aber ihrem Wesen und ihrer Ätiologie nach einen Übergang zum Leuzismus und Albinismus bildet. Im Gegenteil ist ja aus den reichen Erfahrungen der experimentellen Vererbungslehre und auch aus der menschlichen Vererbungspathologie bekannt, daß Scheckung, Albinismus, Leuzismus, Flavismus usw. auf *vollständig voneinander verschiedenen* Erbfaktoren beruhen, und so rätselhaft es auch ist, auf Grund welcher Ursachen diese Erbfaktoren zum erstenmal auftraten, so sicher ist es doch, daß sie sich unabhängig voneinander vererben, und daß „Übergänge" zwischen ihnen genau so wenig angenommen werden dürfen wie zwischen irgendwelchen anderen auto-

nomen Iden (Erbanlagen). Die Auffassung der Scheckung als eines atavistischen Überganges zwischen pigmentreichen und pigmentarmen Menschen ist also mit unseren derzeitigen Auffassungen von der Natur der Erbanlagen völlig unvereinbar.

D. Zusammenfassung der Ergebnisse.

1. Spezielle Naevuslehre.

1. Die gewöhnlichen *kleinen glatten und erhabenen Pigmentnaevi*, deren Zahl im Durchschnitt 18,6 pro Person betrug, sind nach Lokalisation, Zahl und spezieller Form nicht entscheidend durch die Erbanlagen bedingt; die Pigmentnaevi sind also paratypische Bildungen.

2. Das gleiche gilt für die beobachteten *größeren unbehaarten und behaarten cellulären Naevi*, für die beobachteten „Tierfellnaevi" und *systematisierten Naevi*.

3. Auch die besonders pigmentreichen Naevi, einschließlich des *Naevus coeruleus*, erwiesen sich in meinem Material als paratypischer Natur.

4. Größere glatte Pigmentmäler (Café-au-lait-Flecke, *Naevi spili*) fand ich bei fast 50% meiner Zwillinge und bei über 40% 1000 erwachsener Kontrollpersonen; auch sie sind in ihrer Entstehung nicht in entscheidender Weise von den Erbanlagen abhängig.

5. Ebensowenig sind die unpigmentierten erhabenen Naevi, einschließlich der sog. *Fibromata pendula*, idiotypisch bedingt.

6. Auch die *Naevi depigmentosi* waren in meinen Fällen nichterblicher Natur.

7. Die von mir beobachteten größeren solitären angeborenen Angiome erwiesen sich ebenso wie die kleinen punktförmigen und stecknadelkopfgroßen *Naevi vasculosi*, die *Angiomata senilia* und wohl auch die *Naevi aranei* im wesentlichen als paratypische Gebilde.

8. Dagegen erzeigten sich die *Wangenteleangiektasien* als ausgesprochen erblich bedingt, wenn auch nicht ganz unbeeinflußbar durch äußere Umstände.

9. Auch bei den nicht seltenen symmetrischen *Teleangiektasien zwischen den Schultern* und seitlich von den Mundwinkeln (nur in einem Fall!) scheint es sich um idiotypisch bedingte Merkmale zu handeln.

10. Bezüglich des *Unnaschen Naevus* (glattes Gefäßmal am Nacken und Hinterhaupt), den ich bei 70% meiner Zwillinge antraf, erlaubt mein bisheriges Material noch keinen sicheren Schluß. Doch wird es durch meine Befunde wahrscheinlich, daß dieser Naevus in hohem Grade von den Erbanlagen abhängig ist. Die *Unna*sche Drucktheorie konnte nicht bestätigt werden.

11. Als wahrscheinlich in hohem Maße idiotypisch bedingt erwiesen sich auch starke *Venenzeichnungen* an Brust und Oberarmen, ausgesprochene Neigung zu *Cutis marmorata* und *Akroasphyxie*.

12. Dagegen waren *Verrucae seniles* (nur ein Fall!) und *Milien* in meinen Fällen offenbar paratypischer Natur.

13. Stärkere *Comedonenbildung* wurde von mir in der Mehrzahl der Fälle bei beiden Zwillingen in auffallender Übereinstimmung (bez. Intensität und Lokalisation) angetroffen. Comedonen scheinen daher häufig auf Grund einer bestimmten erblichen Veranlagung zu entstehen.

14. Die *Epheliden* sind bezüglich Intensität, Lokalisation und spezieller Form (Größe, Pigmentgehalt) in weitgehendem Maße idiotypisch bedingt. Die bisherige Annahme, daß es sich dabei um ein einfach dominantes Merkmal handelt, erweist sich als nicht haltbar; offenbar sind mehrere, voneinander unabhängige Erbanlagen dabei im Spiele.

15. Auch in einem Fall von *Chloasma* handelte es sich überraschenderweise anscheinend um ein erblich bedingtes Leiden.

16. Das gleiche gilt für einen Fall von *Striae atrophicae* (Anetodermia striata) bei jungen Männern.

17. Die Berechnung des durchschnittlichen Verhältnisses der Naevuszahlen von Zwillingen ergibt nach zwei verschiedenen Methoden (Berechnung des mittleren Fehlers der kleinen Zahl der Naevi einerseits, des mittleren Fehlers der kleinen Zahl der Fälle andererseits), daß die Ähnlichkeit bezüglich der Zahl der Naevi bei identischen Zwillingen größer ist als bei nichtidentischen Zwillingen, bei diesen wiederum größer als bei Nichtgeschwistern.

18. Zu einem analogen Ergebnis führt die Berechnung der Korrelationen der Naevuszahlen mit Hilfe des *Bravais-Pearson*schen Korrelationskoëffizienten; denn dieser beträgt bei identischen Zwillingen ca. $0{,}4 \mp 0{,}13$, bei nichtidentischen ca. $0{,}25 \mp 0{,}2$, bei gleichaltrigen Nichtgeschwistern ca. $0{,}08 \mp 0{,}2$. Bei identischen Zwillingen besteht also tatsächlich eine Korrelation.

19. Eine Alterskorrelation bez. der Naevuszahlen ließ sich weder durch die Korrelationsrechnung noch durch die Berechnung des durchschnittlichen Verhältnisses nachweisen. Sie ist demnach schon im schulpflichtigen Alter außerordentlich gering.

20. Die Ähnlichkeit bezüglich der Naevuszahlen identischer Zwillinge gehört der gleichen Größenklasse an wie die Ähnlichkeit zwischen der rechten und der linken Körperhälfte.

21. Alle diese Zahlen beweisen auf Grund der „zwillingspathologischen Vererbungsregel" mit einer an Sicherheit grenzenden Wahrscheinlichkeit, daß trotz der eigentlich paratypischen Natur der Naevi (sehr geringe Korrelation bei identischen Zwillingen!) eine bei den einzelnen Individuen verschieden große, in ihrem Ausmaß aber geringe, *idiotypische Disposition zur Naevusbildung* existiert.

2. *Allgemeine Naevuslehre.*

22. Die ursprünglich als Mäler bezeichneten und auch heute noch im Mittelpunkte des Naevusbegriffs stehenden Bildungen sind nichterblicher Natur und in der Regel asymmetrisch; daß sie stets kongenital seien, ist eine vorläufig ganz unbeweisbare und nicht einmal besonders wahrscheinliche Hypothese.

23. Da der Naevusbegriff in den letzten Jahrzehnten immer hemmungsloser erweitert worden ist, dürfte es sich empfehlen, ihn wieder in gebührende Grenzen einzuschränken. Dies könnte in sehr einfacher Weise dadurch geschehen, daß man die *erblichen* Hautleiden (die in der Regel symmetrisch sind) als Leiden mit bekannter Ätiologie wieder von ihm abtrennt.

24. Dann wären als Naevi (sensu strictiori) zu definieren: alle *im wesentlichen stabilen, circumscripten Veränderungen der Haut* und der angrenzenden Schleimhäute, welche der Regel nach *asymmetrisch* auftreten und *unbekannter Ätiologie* sind.

25. Es ist zweckmäßig, zwischen formalgenetischen und kausalgenetischen Naevustheorien zu unterscheiden. Da die idioplasmatische Naevustheorie im wesentlichen kausalgenetischer Natur ist, macht sie die anderen Naevustheorien, soweit diese — wie meist — formalgenetischen Charakter haben, nicht entbehrlich.

26. Jede Naevustheorie, die eine einheitliche ätiologische Erklärung aller Naevi geben will, wird sich kaum aufrecht erhalten lassen, da eine ätiologische Einheitlichkeit dieser vielgestaltigen Gebilde ebensowenig zu erwarten ist wie eine Einheitlichkeit in klinischer und histologischer Beziehung.

27. Bei der sog. Systematisierung muß scharf unterschieden werden zwischen Einseitigkeit, Linienbildung und Scheckung. Als Systematisierung im engeren Sinne kann nur die Linienbildung angesprochen werden. Zwischen ihren wichtigsten Charakteristiken und der Tierzeichnung konnte eine Übereinstimmung bis jetzt noch nicht nachgewiesen werden.

28. Bei der dennoch oft überraschenden Ähnlichkeit zwischen systematisierten Naevi und Tierzeichnung ist anzunehmen, daß es sich nur um eine äußere, höchstens aber um eine formalgenetische Übereinstimmung handelt. Denn die Naevi und die Tierzeichnung sind nicht nur histologisch, sondern auch ätiologisch vollkommen verschieden.

29. Dagegen handelt es sich bei der Ähnlichkeit der Tier- und Menschenscheckung wahrscheinlich um eine Übereinstimmuug auf Grund einer tatsächlichen Wesensgleichheit oder Wesensverwandtschaft.

30. Als Scheckung sind nur *erbliche* circumscripte Depigmentierungen zu bezeichnen. Entsprechende stabile Depigmentierungen *nichterblicher*

unbekannter Genese sollten von der Scheckung (Albinismus localisatus) unter der Bezeichnung *Naevi depigmentosi* abgetrennt werden.

31. Da nur *erbliche* Vorfahrencharaktere im eigentlichen Sinne als Atavismus bezeichnet werden können, muß die Auffassung der Muttermäler als Atavismen abgelehnt werden. Ebensowenig ist eine solche Auffassung für die Scheckung angängig, da die Scheckung ein Domestikationsmerkmal ist, und da die Annahme, daß die Pigmentarmut des rezenten Menschen vom pigmentierten Urmenschen über eine Mittelstufe der Scheckung gegangen sei, mit unseren neueren Erfahrungen über die Natur der Erbanlagen völlig unvereinbar ist.

Literatur

(enthält nur die bei *Meirowsky* und *Leven* nicht erwähnten Arbeiten).

Ackermann, Tierärztl. Zentralbl. 1913. — *Bateman*, Praktische Darstellung der Hautkrankheiten, herausgeg. von Blasius. Leipzig 1835. — *Baur, E.*, Einführung in die experimentelle Vererbungslehre. 2. Aufl., Berlin 1914. — *Breßlau*, Über Hyperthelie. Münch. med. Wochenschr. 1912, 2793. — *Castle* und *Mac Curdy*, Selection and Crossbreeding in relation to the inheritance of coatpigment and coatpatterns in rats and guineapigs. Carnegie Inst. Publ. **70**, 1907 — *Cazenave* und *Schedel*, Praktische Darstellung der Hautkrankheiten. Weimar 1829. — *Correns*, Pathologie und Vererbung bei Pflanzen und einige Schlüsse daraus für die vergleichende Pathologie. Med. Klinik 1920, 354. — *Federley*, Methodik des Mendelismus in bezug auf den Menschen. Acta med. scandinav. **56**, 393, 1922. — *Fischer, E.*, Die Rassenmerkmale des Menschen als Domestikationserscheinungen. Zeitschr. f. Morphol. u. Anthropol. **18**, 1914. — *Häcker*, Entwicklungsgeschichtliche Eigenschaftsanalyse. Jena 1918. — *Hebra*, Atlas der Hautkrankheiten. 8. Lief., S. 89. — *Hebra-Kaposi*, Lehrbuch **2**, 14, 1876. — *Jendralsky*, Der Naevus conjunctivae, ein Progonoblastom. Virchows Arch. f. pathol. Anat. u. Physiol. **233**, 226, 1921. — *Leven*, Beiträge zur Naevuslehre. Dermatol. Zeitschr. **31**, 32, 1920. — *Leven*, Naevus linearis atrophicus et depigmentosus. Arch. f. Dermatol. u. Syphilis **140**, 403, 1922. — *Martius, Fr.*, Konstitution und Vererbung in ihren Beziehungen zur Pathologie. Berlin 1914. — *Mathias*, Die Abgrenzung einer neuen Gruppe von Geschwülsten. Berl. klin. Wochenschr. 1920, 444. — *Meirowsky* und *Bruck*, Über die Vererbung und Äthiologie der Muttermäler. Münch. med. Wochenschr. 1921, 1048. — *Meirowsky* und *Leven*, Tierzeichnung, Menschenscheckung und Systematisation der Muttermäler. Arch. f. Dermatol. u. Syphilis **134**, 1, 1921. — *Michel*, Beiträge zur Kenntnis der Naevi. Diss. Bern 1898. — *Rayer*, Traité théorique et pratique des maladies de la peau. Deutsche Übersetzung. Berlin 1839. — *Ricker-Schwalb*, Die Geschwülste der Hautdrüsen. Berlin 1914. — *Schwalbe*, Die Morphologie der Mißbildungen des Menschen und der Tiere. Jena 1909. — *Siemens*, Über die Bedeutung von Idiokinese und Selektion für die Entstehung der Domestikationsmerkmale. Zeitschr. f. angew. Anat. u. Konstitutionsl. **4**, 278, 1919. — *Sprinz*, Cutis verticis gyrata (Jadassohn-Unna). Arch. f. Dermatol. u. Syphilis **132**, 281, 1921. — *Tower, W. L.*, An investigation of evolution in chrysomelid beetles of the Genus Leptinotarsa. Carnegie Inst. Publ. **48**, 1906. — *Vörner*, Zur Systematisierung der Hyper- und Depigmentationen. Dermatol. Zeitschr. **18**, 461, 1911. — *Zieler*, Über die experimentelle Erzeugung eines Naevus pigmentosus. Verhandlungen der Deutschen Pathol. Ges., 11. Tagung in Dresden 1907. Jena.

(Aus der dermatologischen Klinik der I. Moskauer Staatsuniversität [Vorstand: Professor *W. W. Iwanow*].)

Zur Klinik der Hautdysthyreose[1]).

Von
weil. Prof. **S. L. Bogroff** und Dr. **D. P. Krupnikoff**,
Assistenten der Klinik.

Mit 2 Textabbildungen.

(Eingegangen am 4. September 1923.)

Im Jahre 1902 demonstrierte Dr. *Lewtschenkoff* in der Moskauer Venerologischen und Dermatologischen Gesellschaft eine eigenartige Hauterkrankung, die er als eine schleimige Degeneration der Haut betrachtete und als ein „Myxoma Cutis" bezeichnete. Es handelte sich um folgendes Bild:

Bei einer 35jährigen Patientin traten vor 5 Monaten, nach einer „Erkältung", Schmerzen und Schwellungen der Extremitäten, des Rumpfes und Gesichtes auf.

Status: Gesicht gedunsen, symmetrisch verdickt, besonders scharf treten die Stirnbeinhöcker hervor; Augenliderödem. An den Extremitäten, am Rumpf und hinter den Ohrmuscheln ist die Haut grobkörnig, mit eng aneinandergelagerten, teils halbkugelförmigen (bis erbsengroßen), teils wallartigen Erhabenheiten bedeckt. Hautfarbe im allgemeinen normal; von gelblichweißer Farbe, stellenweise cyanotisch verfärbt. Subjektiv zeitweise Jucken. Von seiten der inneren Organe, des Blutes und hauptsächlich der Schilddrüse nichts Pathologisches nachweisbar.

Histologisch: In der Haut, zwischen den Bindegewebsbündeln Einlagerung von Schleim und großer Menge sternartiger Zellen.

Therapeutisch gelang es nach $1^1/_2$ Monaten eine gewisse Besserung zu erzielen. Pathogenetisch nimmt der Autor einen Zusammenhang mit einer Funktionsstörung der Schilddrüse an.

Dieser Fall hat eine große Ähnlichkeit mit dem im Jahre 1906 von *Dubreuilh* veröffentlichten, betitelt „miliare follikuläre Fibrome mit Ausgang in Sklerodermie" und dem Falle von *Reitmann* (1908), diagnostiziert als „eine eigenartige, der Sklerodermie nahestehende Erkrankung". In beiden Fällen war außer der klinischen Ähnlichkeit mit dem Falle *Lewtschenkoffs* noch zu bemerken, daß die Haut schwer in Falten zu heben war, und daß sich histologisch eine metachromatische Färbung der Gewebsfasern des Coriums, d. h. schleimige Degenertion fand. Sehr wahrscheinlich gehört auch der von *Pellizari* als „Myxomatosis nodosa" bezeichnete Fall, der im Jahre 1912 auf dem internationalen Kongreß in Rom

[1]) Demonstriert in der Venerol. und Dermatol. Ges. in Moskau, 15. V. 1921 und 5. III. 1922.

demonstriert wurde, hierher. Im Jahre 1916 erschien im Archiv für Dermatologie und Syphilis die detaillierte Untersuchung eines Falles von *Dösseker* aus der Klinik von Professor *Jadassohn*, die wir leider erst am Schlusse unserer Arbeit zu Gesicht bekamen.

Bei einem 51 jährigen Manne fand sich ein elastisches Ödem des Gesichts und der oberen Extremitäten, bei gleichzeitiger diffuser Körnelung der Haut, die eine gelblichweiße bis schwach rosarote Farbe zeigte. Besonders bedeutend war die Hautkörnelung auf dem Scrotum, in der Analgegend und im Nacken. Verdickung der Mundschleimhaut und Schluckbeschwerden. Der Patient hatte unzweifelhaft Lues (in der Spätperiode). Infolge der Resultatlosigkeit der verschiedenen therapeutischen Maßnahmen inkl. Thyreoideapräparate, wurde dem Patienten 2 mal eine Schilddrüsenimplantation gemacht, wonach eine auffallende Besserung des Allgemeinzustandes wie auch der Erscheinungen von seiten der Haut und Schleimhaut eintrat. Die histologische Untersuchung ergab das Vorhandensein von Schleim im Corium.

Der Autor kommt, die Literatur des Myxödem und der schleimigen Degeneration eingehend analysierend, zu der Schlußfolgerung, daß er eine atypische Form von Myxödem, allem Anscheine nach infektiösen (luetischen) Ursprungs, vor sich hatte.

Im Jahre 1916 wurde ein analoger Fall in der amerikanischen dermatologischen Gesellschaft von *Goldenberg* demonstriert:

„Bei einem 28 jährigen Manne trat unter Erscheinungen allgemeinen Unbehagens und starker Kopfschmerzen eine Hautverdickung des Gesichts, des Rumpfes und der Extremitäten auf; auf letzteren entwickelten sich außerdem kleinere und größere derbe, bis haselnußgroße Erhabenheiten — von normaler Farbe. Auf dem Röntgenbilde — Auseinanderweichen der Schädelsuturen (der Sut. lambdoidens und sagitalis), Verbreiterung der Sella turcica, Verdünnung des vorderen und hinteren Proc. clinoideus und Verbreiterung der Stirnhöhlen. Epiphysenverdickung der langen Extremitätenknochen.

Mikroskopisch: Degeneratio „myxomatosa" corii. Der Isthmus thyreoideae palpabel. Therapie: 0,12. Extr. Gland. Thyreoid. 2 mal täglich 3 Monate hindurch. Bedeutende Besserung. Die subjektiven Klagen verschwinden, Haut- und Knochenverdickungen vermindern sich um das Doppelte. Der Autor faßt seinen Fall als eine Akromegalie und polyglanduläres Syndrom (Dyspituitarismus und Dysthyreodismus) auf."

Auf der Konferenz der Venerologischen Ambulanz (1920) und später in der Moskauer Venerologisch-dermatologischen Gesellschaft (1922) demonstrierte Prof. *P. A. Pawloff* die Photographie einer Moulage und histologische Präparate eines Falles, den er in der Sitzung der Dermatologischen Gesellschaft mit den Fällen *Lewtschenkoff*, *Dösseker* und dem Unsrigen identifizierte.

„Bei einem 32 jährigen Manne findet sich seit 3 Jahren ein derbes elastisches Ödem des Gesichts, der oberen Rumpfhälfte und der Extremitäten. Die Haut läßt sich nicht in Falten heben. Auf der Haut des Rumpfes und der Extremitäten Erhabenheiten, die im Nacken Wälle bilden. Mikroskopisch im Bindegewebe des Coriums Einlagen und Herde schleimiger Fasern. Vom typischen Myxödem unterscheidet sich der Fall durch die Hauterhabenheiten und das Fehlen psychischer Störungen."

Zu diesem Material können wir noch einen Fall aus der Klinik von Prof. *W. W. Iwanow* hinzufügen:

Marie S., 45 Jahre alt, aus dem Moskauer Gouvernement gebürtig. 18. X. 1921 Aufnahme in der Klinik.

Anamnese: Vor 6 Jahren Gesichtserysipel, welches sich im Laufe von einigen Monaten 4 mal wiederholte. Auf die behaarten Teile des Kopfes und auf den Hals ging der Prozeß nicht über. Vor 3 Jahren eine Stirnverletzung (lineare Narbe, nicht mit dem Knochen verwachsen). Vor 2 Jahren Typhus abdominalis und bald darauf exanthematicus. Nach letzterem Gesichtsödem und Gedächtnisschwäche. Letztere hielt 5 Monate an. Patientin war stets gereizt, „nervös", litt an hysterischen epileptoiden Anfällen, welche aber jetzt nicht mehr auftreten.

Erste Menses im 18. Jahre, normal, 11 mal gravid. Die 8. Gravidität endete mit einem Abort im 4. Monat. 5 Kinder leben und sind gesund, 5 starben an Infektionskrankheiten (Durchfällen usw.). Vater starb 65 Jahre alt Herzerkrankung), Mutter 80 Jahre alt, an Altersschwäche. Patientin hatte 12 Geschwister, alle gesund geboren, doch sind nur 2 noch am Leben, die übrigen starben in verschiedenem Alter. Die gegenwärtige Erkrankung begann vor 15 Jahren, nach einer „Erkältung". Patientin schlief nachts im Freien auf feuchtem Erdboden. Nach einigen Tagen begannen, ohne Temperatursteigerung, Schwächegefühl, Taubsein und Schwellungen in den Armen. Die Hände in flektierter Stellung eingezogen. Ödem der Füße und des Gesichts. Die Schwellung der Haut nicht überall glatt, stellenweise finden sich knotenartige Erhabenheiten, die schmerzhaft sind. Das Ödem prall ohne auf Druck Spuren zu hinterlassen, es sei denn nur auf ganz kurze Zeit. Hautfarbe blaß, halbdurchsichtig. Nach 5 monatlichem Leiden genas Patientin, wenn auch zuweilen noch die Augenlider anschwollen; das Gesichtsödem wiederholte sich unbedeutend während des Typhus und des Erysipels. Vor 3 Monaten trat die Krankheit wieder auf, nachdem Patientin bei kalter Witterung am Fluß Wäsche gewaschen hatte.

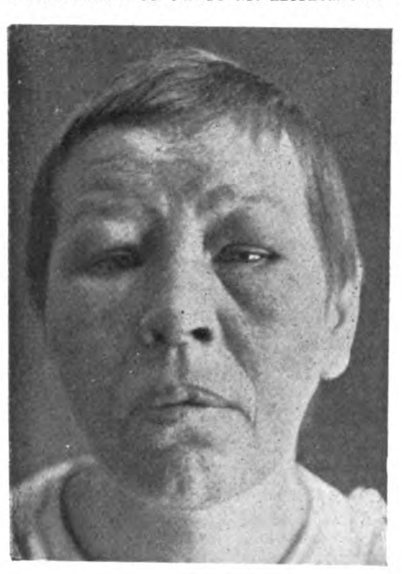


Abb. 1.

Status: Die allgemeine Decke blaß, kühl, normal durchfeuchtet. Auf mechanische Reize normale Reaktion. Die Haut der affizierten Stellen wachsgelb, an den Reibeflächen (Hals, Schulterblatt, Analfurche) rosa bis dunkelrot. An den verdickten Stellen ist die Haut schmerzhaft bei der Palpation, wobei auch sonst über zeitweilig stechenden Schmerz geklagt wird. Das Gesicht (Abb. 1) hat ein gedunsenes ödematöses Aussehen. Die Lidspalten infolge Lidödems fast geschlossen. Das Gesicht im Querdurchmesser größer, die Backenknochen hervortretend, die Nasenwurzel breit, Lippen herunterhängend, verdickt. Hautfarbe bräunlich bis dunkelbraun, wie stark von der Sonne gebräunt (nach Angabe der Patientin erst während der Erkrankung aufgetreten). Die Haut vor den Ohrmuscheln bleich und schwer in Falten zu heben. Gesichtsmimik fast nicht vorhanden. Gesichtsfalten fast ausgeglichen und die Haut bei der Palpation deutlich verdickt. Augenbrauen erhalten. Sichtbare Schleimhäute bleich, nicht verdickt, normal feucht. Tränenabsonderung nicht gesteigert. Die prämolaren und molaren Zähne des

Oberkiefers sind cariös, Eck- und Schneidezähne sowie die Unterkieferzähne erhalten. Sehr undichtes Haar, besonders an den veränderten Hautpartien des Hinterkopfes. Beginnend von der Protub. occip. externa und fünffingerbreit von der Haargrenze findet sich eine kissenartige Verdickung, besonders an der rechten Seite. Die querangelegten Erhabenheiten erinnern an die überhängende Haut bei fetten Individuen. An dem übrigen Teil des Halses finden sich knotige Querfurchen. Diese sind von derber Konsistenz, unbeweglich, nicht glättbar. Die Haut ist blaß und hat infolge der tief stehenden Follikel ein zerstochenes Aussehen.



Abb. 2.

Auf den behaarten Teilen des Kopfes ist die rechte Querfalte 2 und $2^1/_2$, die linke $1^1/_2$ und 1 querfinger breit. Auf den haarlosen Teilen des Halses sind die Falten weniger breit und erhaben. Hinter den Ohren sind diese Falten kleiner und verlaufen parallel der hinteren Ohrmuschelfurche.

Die vordere Halspartie zeigt einen allmählichen Übergang von der normal aussehenden und beweglichen Haut der Unterkiefergegend zur veränderten Haut der Regio subclavicularis. Hier fällt wieder ein „zerstochenes Aussehen der Haut auf. Die erwähnten Hautveränderungen der Nackengegend finden etwa in der Gegend des 5.—6. Halswirbels ihren Abschluß durch eine Querfurche; unterhalb derselben ist wieder eine höckerige perlschnurartige Kette zu sehen, die etwa wie

ein Ring (nicht durchweg) die Halsbasis umgreift. Diese Veränderungen an der Hinterfläche beginnen vom 3. Brustwirbel, gehen nach vorn auf die obere Schlüsselbeingrube über, dann schräg über die Clavicula und verlieren sich in der Sternalgegend. An der Vorderfläche überragen die Hautveränderungen um 2 Finger breit die Clavicula und ziehen nach unten bis zur 3. Rippe und zum oberen Sternumdrittel. In der Regio subaxillaris anter. hat die Haut ein zerstochenes Aussehen. In der Achselgrube geringer Haarwuchs.

Auf beiden Oberarmen (oberes Drittel der Vorderfläche), links besonders deutlich (Abb. 2), analoge Veränderungen. Die Hautveränderungen an der rechten Unterarmgegend sind bedeutend geringer als links. Am Ellbogen ist die glatte Haut kissenartig verdickt (besonders rechts). Diffuse Hautschwellung an der Hand, wobei an der Dorsalfläche sich auf Druck ein Grübchen bildet, das aber gleich wieder verschwindet. Die Volarfläche der Hand und besonders der Finger kissenförmig an den Grund- und Mittelphalangen verdickt. Bei der Palpation erhält man das Gefühl der Leere zwischen Haut und Knochen. Die Nägel normal. Vordere und hintere Rumpffläche ohne Veränderungen. Abdomen gebläht. An der Symphyse geringer Haarwuchs. Hier sind in einer 5 Querfinger breiten Entfernung nach oben zur Regio montis veneris eine ganze Reihe höckeriger Wellen zu bemerken. Die innere Oberschenkelfläche bis zu den Knien diffus verdickt, höckrig, mit zahlreichen Kratzeffekten. An der hinteren äußeren Glutealgegend, beginnend vom Troch. maj. längs dem Tbc. glut. femor., bogenförmig angeordnet, befinden sich ineinander übergehende Erhabenheiten von Leinsamengröße, die in der Glutealspalte Bohnengröße erreichen. Die verdickte körnige Haut ist in dieser Gegend von rosiger Farbe, in der Plica ani dunkelrot. Die hintere Schenkeloberfläche hat ein zerstochenes Aussehen.

Auf den Knieflächen bildet die Haut derbe kissenförmige Erhabenheiten. Das untere Drittel des Unterschenkels und Fußrückens ist leicht ödematös. Die Fußfingernägel unverändert. Auf der ganzen Körperhaut liegen verstreut einige Fibrome und Angiome. Die Hals- und Unterkieferdrüsen palpabel. Die Inguinaldrüsen nicht zahlreich, klein, von derb elastischer Konsistenz.

Atmungsorgane und Magendarmtraktus normal. Herzgrenzen normal, etwas dumpfe Töne. Puls regelmäßig 69—72—78—94, voll, leicht erregbar. Atemnot beim Treppensteigen. Harn und Blut normaler Befund. Genitalsphäre (*A. D. Kasanskie*): Uterus mobil, Retroflexio uteri, quantitativ nicht genügende Menstruation.

Nervensystem (*W. K. Choroschko*): Patellarreflexe normal, Reflex am Hypogastrium schwach, am Epigastrium normal. Schwache Pupillenreaktion, leichte Myosis spastica. Gesteigerte Muskelerregbarkeit beim Beklopfen des Arcus zygomaticus (Chvosteksches Phänomen). Am Orte der Hautveränderung, an den Armen und am Halse eine Hyperästhesie und Hyperalgesie bemerkbar. Nach Anlegung des *Esmarch*schen Schlauches am Oberarm durch 5 Minuten sind am Strangulationsorte Blutaustritte bemerkbar. In den Gelenken (Schulter-, Ellenbogen-, Handwurzel- und besonders rechts auch im Kniegelenk) geringe Crepitation. Schwache Bewegungseinschränkung der Wirbelsäule, besonders der Brustwirbeln (einer Spondylose rhizomelique ähnlich). Geringe Kyphose der mittleren Brustwirbel. Leichte Gedächtnisschwäche. Unruhiger Schlaf. Kopfschmerzen, Kältegefühl. Sprache und Intellekt unverändert. Gl. thyreoidea nicht palpabel. Gesichtsfeld normal. Die Anordnung der Hautveränderung zeigt eine gewisse Analogie mit der Anordnung der Nn. trigemini, Occipitales maj. et min., der Rückenmarksnerven des Halsplexus, der unteren Brust-, oberen Lumbal- und einiger Sakralnerven. Gewicht 77,5 kg.

Vegetatives Nervensystem: Untersuchung nach Injektion von 0,01 Pilocarp. mur. 1. Puls im Laufe einer Stunde von 90 bis 86. Nach 10 Minuten nicht

starke Gesichtsrötung. Klagen über Herzschwäche; diese Erscheinung verschwindet schnell. 2. Nach 8 Minuten Speichelfluß, in 1 Stunde 165,0 Speichel. 3. Keine Tränensekretion. 4. Sehr geringer Schweiß. Nach 25 Minuten Schweißtropfen im Gesicht, nach 30 Minuten auf der Stirn und am Kinn. Rumpf und Extremitäten trocken.

Autonomes Nervensystem: Untersuchung nach Verabreichung von 100 g Glykose und Injektion von 1,0 Sol. adren. mur. (1 : 1000). Nach 3 Stunden ist im Harn keine Glykose nachzuweisen.

Röntgenogramm: Normale Dicke der Stirnbeinhöcker und Backenknochen. Sella turcica normale Masse. Handknochen nicht verändert. Deformation und anormale Stellung der Brustwirbelknochen nicht konstatierbar.

Wassermann: negatives Resultat.

Pirquet: Lösungen von 5, 10 und 20% geben positive Reaktion.

8. VI. Blutuntersuchung: Hämoglobin 58%, rote Blutkörperchen 3 820 000, weiße 10 625. Morphologisch: Polynucleare 69,4%, Mononucleare 13,4%, Übergangsformen 8,3%, Eosinophile 12,4%. Beginn der Blutgerinnung nach 1 Min. 47 Sek.

Krankheitsverlauf: Vom 3. VI. bis 5. IX. erhält Patientin Thyreoidin 0,1 bis 1,0 pro die. Wird im allgemeinen gut vertragen, nur bei höheren Dosen muß, der Übelkeiten, Durchfälle, Pulsbeschleunigung und Schwächeanfälle wegen, eine mehrtägige Pause gemacht werden. Im Laufe genannten Zeitraumes Verbrauch von 20,3 Thyreoidin.

Das Körpergewicht fällt von 77,5 kg bis auf 70 kg. Menstruation normal, von 3tägiger Dauer. Klagt zeitweilig über Gliederschmerzen. Das Allgemeinbefinden bessert sich, ebenso Schlaf, Kopfschmerzen, Kältegefühl. Die Hautveränderungen gehen während dieser Zeit an verschiedenen Stellen zurück, und das Gesicht ist weniger gedunsen. Besonders deutlich glätten sich die Erhabenheiten im Nacken, am Hals und in der Schambeingegend. Besserung der Armhaut. Starke Vergrößerung und Vermehrung der Erhabenheiten in der Glutealgegend und der Schenkelhaut. Unregelmäßige und gesteppte Oberflächen bilden sich auf der vorderen Unterschenkelfläche und in der Lumbalgegend.

16. IX. bis 17. X. Ovariin in Dosen von 0,3—0,6 pro die, im Ganzen 10,2 g. Gewichtszunahme um 3 kg. Die Rückentwicklung der Hautveränderungen schreitet langsam weiter. Am Unterschenkel treten neue Herde auf. Die tägliche Harnmenge steigt bis zu 2250. Schweißsekretion geringer. Die Menstruation setzt früher ein und dauert 1 Woche.

Vom 28. X. bis 14. XI. Adrenalin (1 : 1000), 5—10 Tropfen 3mal täglich. Puls 98—100. Tägliches Harnquantum nicht über 2000—2200 g. Auftreten eines neuen Herdes auf der Haut der Abdominalgegend. Neue Erhabenheiten und Vergrößerung der früheren am Steiß- und Kreuzbein. Die Rötung steigert sich hier. Gewicht 73,5 kg.

30. XI. bis 2. I. 1922. Röntgenbestrahlung der Glutäalgegend ruft eine Verdickung der Knoten und Verringerung der Rötung hervor.

3. II. bis 14. III. Puls 80—86. Harnmenge bis zu 2700. Körpergewicht 74—77 kg.

Vom 27. III. bis 16. V. wiederum Thyreoidin 0,3 bis 0,9 pro die, im Ganzen 25,5 g. Puls 90—104. Tägliche Harnmenge 2000—4000. Körpergewicht fällt bis auf 71,5 kg. Auffallende fortschreitende Besserung der Hauterscheinungen. Nacken und Hals nehmen ein fast normales Aussehen an. Gesicht und Hände sind bedeutend weniger geschwollen. Patientin kann die Finger frei bewegen. Die Erhabenheiten in der Glutäalgegend gehen deutlich zurück. Oberarme normal, ebenso die Schambeingegend.

9. VI. bis 28. VI. Thyreoidin 0,6 pro die, im Ganzen 10,8. Allgemeinbefinden gut. Appetit, Schlaf ebenfalls. Gewicht 71,5 kg. Die rechte Glutäalgegend nähert sich fast der Norm, auf der linken Hälfte ist die Haut normal. Deutliche Besserung. Die Patientin wird entlassen.

Histologische Untersuchung.

Zur histologischen Untersuchung wurde gleich nach der Aufnahme ein Hautstückchen der linken Lumbalgegend entnommen, entsprechend einem isolierten Knötchen, das zweitemal, kurz vor der Entlassung, 2 Hautstückchen, ein Stückchen einer durchweg höckerig infiltrierten Stelle, das andere einer dem Aussehen nach normalen Hautstelle. Formalinfixation und Celloidineinbettung.

Resultat der Untersuchung des 1. Präparates: Hornhaut von normaler Dicke, Epidermis stellenweise ein wenig verdünnt, hauptsächlich auf Kosten der Stachelschicht. Die Papillen sind normal, etwas abgeflacht. In der Papillär- und Subpapillärschicht Zellinfiltration. Scharfe Abgrenzung zwischen der Papillär- und Epidermisschicht. In der Tiefe präsentiert sich das Gewebe des Coriums gelockert und macht bei oberflächlicher Betrachtung einen ödematösen Eindruck. Mithin konzentrieren sich die Veränderungen hauptsächlich in der mittleren und tiefen Hautschicht. Die Affektion ist im allgemeinen eine diffuse, es gibt keine irgendwie isolierten Bezirke. Während noch in den obersten Hautschichten (subepitheliale Schicht) normale Bindegewebsbündel zu sehen sind, die eng miteinander zusammenhängen, sind die Bündel in den tiefer gelegenen Teilen aufgelockert und verlaufen in ganz verschiedenen Richtungen. Stellenweise zerfallen die Bündel in ihre Grundfasern. Fast überall sind, in recht beträchtlicher Menge, dem bindegewebigen Typus entsprechende Zellen zu sehen, die einen großen, ovalen, sich schwach färbenden Kern besitzen und entweder frei zwischen den Bindegewebsresten liegen, oder aber mit den Bindegewebsbündeln verbunden sind. Außerdem finden sich lymphocytoide Zellen mit kleinen, runden, dunkelgefärbten Kernen. Diese Zellen liegen stellenweise in Reihen angeordnet, scharf von dem Nachbargewebe abgegrenzt, das aus grellrot gefärbten Bindegewebsbündeln besteht, zwischen denen eine homogene Masse eingelagert ist, die schwach bläulich gefärbt ist (metachromatische Färbung). In dieser homogenen Masse liegen auch vereinzelt, gleichsam schwimmend, einzelne bindegewebsartige Zellen mit Kernen ganz verschiedenartigster Form (sternförmige, ovale, kommaartige usw.), die von einem deutlichen Plasmaring eingerahmt sind. In den tieferen Hautschichten sind die homogenen Massen in geringerer Menge vorhanden, und besteht das Bindegewebe daselbst aus dickeren, grellrot gefärbten Bündeln.

Innerhalb der affizierten Zentren des Corium ist noch eine Verdickung der Capillaren und größeren Gefäße zu bemerken sowie eine Zellwucherung von seiten der Intima. Irgendeinen Zusammenhang zwischen den Gefäßen oder Drüsen und der bläulichen homogenen Masse festzustellen, gelingt nicht. In der papillären und subpapillären Schicht des Corium sind die kollagenen Bündel völlig erhalten und zwischen diesen liegen Zellen von lymphoidem Typus sowie an der Grenze der Epithelialschicht erweiterte Gefäße, in deren Lumen rote Blutkörperchen lagern. Außerdem sind an der Grenze der subpapillären Schicht Zellanhäufungen zu sehen, die in Form horizontaler Stränge verlaufen. Das dünne elastische Netz in der subepithelialen Schicht ist erhalten, bezüglich Färbung und Struktur unverändert.

Einen auffälligen Unterschied von diesem eben beschriebenen histologischen Bilde stellen die Präparate dar, die aus den Hautstückchen stammen, die der Patientin kurz vor der Entlassung aus der rechten Schulterblattgegend (höckerige Infiltration) entnommen wurden. Von seiten der Hornschicht und Epidermis sind keine besonderen Veränderungen zu bemerken. In der subepithelialen Schicht kleinzellige

Infiltration bedeutend schwächer ausgeprägt. In der mittleren und tiefen Coriumschicht stellen die Beziehungen zwischen Bindegewebe und Schleimmassen gerade das Gegenteil von dem Obenbeschriebenen dar. Während im ersten Stückchen die Schleimmassen den größeren Anteil ausmachen, sind hier fast überall fest miteinander verbundene Bindegewebsbündel vorhanden, zwischen denen eine geringe Menge Schleim eingelagert erscheint. Die Bündel liegen enger und fester aneinander als im ersten Präparate. In den übrigen Details zeigen die Präparate dasselbe Bild wie die ersteren.

Die Präparate, die aus der linken Schulterblattgegend stammen, wo die Haut allem Anscheine nach normal war, zeigen doch noch eine bedeutende Lockerung der Bindegewebsbündel in den mittleren und tiefen Schichten des Corium und deutlich ausgesprochene Entzündungserscheinungen in Form von Anhäufung von Zellen lymphoiden und bindegewebigen Charakters, die sich besonders in der Umgebung der Gefäße finden. Die Menge der metachromatischen gefärbten Massen ist noch bedeutend geringer als in den vorhergehend geschilderten Präparaten.

Die klinische Betrachtung unseres Falles ergab eine große Ähnlichkeit mit den anfangs erwähnten, in der Literatur vorhandenen Beobachtungen, eine Ähnlichkeit, die um so auffallender ist, als einer der ersten beobachteten Fälle, der von *Lewtschenkoff*, ebenfalls aus unserer Klinik vom Jahre 1902 unter der Direktion von Prof. *A. Pospeloff* stammt und auf einer Moulage mit der Diagnose „Myxome" festgehalten ist. Die histologische Untersuchung, die das Vorhandensein einer schleimigen Infiltration auch an scheinbar gesund aussehenden Hautstellen nachwies, entspricht völlig dem klinischen Bilde und den mikroskopischen Ergebnissen der Fälle von *Lewtschenkoff* u. a. Es blieb also nur noch übrig, festzustellen, wie die verschiedenartigen Diagnosen die dieser Erkrankung gegeben wurden, begründet sind und zu welcher dieser Diagnosen wir neigen.

Wir wollen nur kurz der Diagnose „sklerodermieähnliche Erkrankung" von *Dubreuilh* und *Reitmann* gedenken, die sich einzig auf das Vorhandensein eines sekundären Symptomes stützt, die Unmöglichkeit, die Haut in Falten abzuheben. Andererseits konstatierten auch diese Autoren das für Sklerodermie ungewöhnliche Vorhandensein von Schleimgewebe.

Die von *Lewtschenkoff* ausgesprochene Diagnose „Myxom" entspricht durchaus nicht dem diffusen Charakter des Prozesses, der im Beginn keinen bestimmten Ausgangspunkt zeigt. Noch schwieriger ist es, von einer schleimigen Metaplasie von Geschwülsten zu sprechen, die früher eine andere Struktur besaßen, da doch sonst Geschwülste hätten gefunden werden müssen, in denen wenigstens das anfängliche Gewebe noch erhalten war.

Die von *Darier* angenommene „elephantiasisartige" Erkrankung, die von Schleimbildung begleitet wird, würde in unserem Falle der nicht lokale Charakter der Erkrankung widersprechen, wie es in den Fällen von *Darier*, *Silvestre*, *Bretier* u. a. vorhanden war. *Bretier* weist noch besonders darauf hin, daß die Mucinablagerung dem Vorhandensein eines Myxödem zugeschrieben werden muß. Die Annahme eines Myx-

ödem in unserem Falle würde uns vieles erklärlich machen: Die Unmöglichkeit, die Schilddrüse zu palpieren, die Entwicklung von Schleimgewebe, die Störungen des Allgemeinbefindens und die deutlich feststellbare Besserung des Leidens und des Allgemeinzustandes unter dem Einflusse einer Thyreoidintherapie. Das Fehlen psychischer Defekte jedoch, die Erhaltung des, wenn auch gelichteten, Haarbestandes und der höckerige Charakter der Hautverdickungen geben einen wesentlichen Unterschied vom typischen Myxödem.

Das von *Dösseker* beschriebene atypische Myxödem entspricht völlig dem Krankheitsbilde unseres Falles. Die von *Goldenberg* aufgenommene polyglanduläre Schädigung, die durch eine in seinem Falle gleichzeitig beobachtete Akromegalie wahrscheinlich war, findet in unserem Falle keine Bestätigung. Den in unserem wie im Falle *Lewtschenkoffs* klinisch nachgewiesenen Verdickungen der Stirnbeinhöcker, Augenbrauenbogen, Backenknochen und Fingerphalangen, entsprechen röntgenologisch keine Knochenveränderungen, und sie müssen daher nur durch eine Verdickung der Weichteile erklärt werden.

In allen den Fällen, in denen Organotherapie Anwendung fand, wurden positive Resultate nur durch Thyreoidin erzielt. In unserem Falle war auch die negative Wirkung von Ovariin und Adrenalin deutlich. Hypophysin fand weder bei *Goldenberg* noch bei uns Verwendung.

Um aus allen diesen Tatsachen einen Weg für die Diagnose zu finden, scheint es daher zweckmäßig, sich nicht für eine polyglanduläre Erkrankung auszusprechen, sondern für eine Dysthyreose der Haut, d. h. für eine derartige Funktionsstörung der Schilddrüse, bei der der Charakter des Funktionsdefektes nicht vorher bestimmt ist und die Möglichkeit nicht nur einer quantitativen, sondern auch einer qualitativen Veränderung derselben offengelassen wird.

Die Ursachen für den Krankheitsbeginn der Schilddrüse können in einer wahrscheinlich in jedem einzelnen Falle verschiedenen Infektion gesucht werden. Zum Schlusse sprechen wir für die Übersetzung der Arbeit dem Herrn Kollegen Dr. *R. Herzenberg* unsern Dank aus.

Literatur.

Leutschenkoff, (Myxoma cutis). Ein seltener Fall von myxomatöser Hautdegeneration. Russ. Zeitschr. f. Haut- u. vener. Krankh. 1910, Febr.; Monatsschr. f. prakt. Dermatol. **50**. 1910. — *Dubreuilh*, Fibromes miliaires follicularis: Sclerodermie consécutive. Ann. de dermatol. et de syphiligr. 1906. — *Pellizzari*, Myxomatosis nodosa. Arch. f. Dermatol. u. Syphilis **112**. 1912. — *Reitmann*, Über eine eigenartige Scleroid nahestehende Affektion. Arch. f. Dermatol. u. Syphilis **92**. 1908. — *Dösseker*, Über einen Fall von atypischem, tuberösem Myxödem. Arch. f. Dermatol. u. Syphilis **123**. 1914. — *Goldenberg*, Polyglanduläre Syndrome. Journ. of cut. dis. 1916, S. 387. — *Pawloff*, Moskauer Venerol. dermatol. Ges. 1922. — *Silvestre*, Myxoma scrot. Dermatol. Wochenschr. **51**, S. 594. — *Bretier*, Elephantiasis et myxoedema. Thèse de Paris 1911.

(Aus der Dermatologischen Klinik der Universität Breslau.
[Direktor: Geheimrat Prof. Dr. *Jadassohn*].)

Sarkoid Boeck und Lupus pernio.

Von
Dr. Hans Martenstein,
Assistenzarzt der Klinik.

(Eingegangen am 26. November 1923.)

Die Ätiologie des Sarkoid (Lupoid) *Boeck* (Skd.) und des Lupus pernio (L. p.) deren enge Zusammengehörigkeit jetzt wohl kaum mehr bezweifelt wird, ist noch umstritten[1]). Wie bekannt, sehen sie die einen als eine besondere Form der Tuberkulose an, etwa wie die Tuberkulide, zu denen sie mehrfach auch gerechnet werden, andere lehnen den tuberkulösen Ursprung entschieden ab und nehmen einen noch unbekannten Erreger an. Wieder andere erblicken in den beiden Krankheiten nur „Syndrome", die durch verschiedene Erreger erzeugt werden können. Von den Gegnern der tuberkulösen Ätiologie werden besonders ins Feld geführt: die häufig fehlende oder geringe Empfindlichkeit gegenüber Tuberkulin und die negativen Ergebnisse der zahlreichen Untersuchungen auf Tuberkelbacillen (mikroskopisch und in Tierversuchen). Die wenigen positiven Befunde sind mehrfach angezweifelt worden und haben deshalb entscheidende allgemeine Anerkennung nicht erringen können. Auch in neuesten Mitteilungen wird die Ansicht vertreten, daß Skd. und L. p. chronisch-infektiöse Granulome unbekannten Ursprungs im Sinne *Zielers* sind. Gerade aber die Untersuchungsergebnisse der letzten Zeit mußten schon zu einer Revision dieser Anschauung führen wie sie *Schaumann* (s. u.) auf Grund seiner neuesten Befunde bei sich selbst durchgeführt hat. Es scheint mir, daß es gelungen ist, das eine der beiden Hauptargumente gegen die tbc. Ätiologie nicht nur als solches zu entkräften, sondern sogar als positives Beweismoment für diese zu verwerten. Es ist dies die auffallend oft fehlende oder sehr geringe Tuberkulinempfindlichkeit. Schon im Jahre 1912 hat *Jadassohn* erklärt, daß diese bei den Skd.- und L. p.-Kranken seines eigenen Materials und nach der Literatur

[1]) Da in letzter Zeit die Ansichten der verschiedenen Autoren in mehreren Arbeiten ausführlich dargestellt worden sind, z. B. im Referat von *Volk* in der Wiener Dermatol. Gesellschaft 1919, so kann ich mich hier auf einige allgemeine Ausführungen beschränken.

viel zu häufig sei, um auf einem Zufall beruhen zu können. Er sprach sie daher mit einer gewissen Wahrscheinlichkeit als eine „spezifische Anergie“ an, sah also in ihr eher ein Argument *für* die tbc. Ätiologie. Um die Tuberkulinempfindlichkeit bei Skd. und L. p. zahlenmäßig auf möglichst breiter Basis festzustellen, hat *Jadassohn* an unserer Klinik im Jahre 1921 das gesamte zugängliche Material durch *Helene Löwy* in einer Dissertation bearbeiten lassen. Da deren Ergebnisse kaum bekannt geworden sein können, werde ich noch ausführlicher auf diese Arbeit zurückkommen. In seinem neuesten zusammenfassenden Bericht über die „Tuberkulide“ sagt *Volk*, daß die Ansicht *Jadassohns* — „das Gewebe sei bei den beiden erwähnten Affektionen besonders unempfindlich gegen Tuberkulin, wodurch die Reaktionslosigkeit auf von außen zugeführtes Tuberkulin seinen Grund fände und auch der Mangel von entzündlichen Erscheinungen im Krankheitsherde für das in demselben entstandene Gift begründet wäre“ — ein „gewiß geistreicher Erklärungsversuch“ sei, welcher aber rein hypothetisch sei, und für den bisher keine experimentellen Tatsachen beständen — eine Meinung, die auch von *Rischin* geteilt wird. Der experimentelle Beweis für die Berechtigung der Ansicht *Jadassohns* bildet den wesentlichen Grund zu dieser Publikation. Es lag nahe, bei dieser Gelegenheit alle sonstigen bisher bekannt gewordenen Beziehungen der beiden Krankheiten zur Tbc. zusammenzustellen und noch einmal auf Grund des vorliegenden Materials zu prüfen, inwieweit zwischen den beiden verwandten Krankheitsbildern wesentliche Unterschiede bestehen, die zu einer Trennung berechtigen.

Ich habe das gesamte Material statistisch zu verwerten versucht. Der Raum verbietet es, die Grundlagen dieser Statistik ausführlich zu besprechen. Es sei deshalb nur betont, daß außer den in der Literatur vorhandenen Fällen (vielfach nur in Sitzungsberichten erwähnt) auch in der hiesigen Klinik beobachtete, noch gar nicht publizierte verwertet sind. Es sind dies einmal die in der *Löwy*schen Dissertation erwähnten 6 Fälle von L. p. und 8 Fälle von Skd. Dazu kommen noch 2 Skd.- und 2 L. p.-Fälle, die seither zur Beobachtung gelangten. Von diesen allen gebe ich ganz kurz diejenigen wieder, die nach irgendeiner Richtung Besonderes darbieten:

Krankengeschichten.

I. Aus der *Löwy*schen Dissertation:

1. L. p. (Ros.) Familienanamnese o. B. Vor 2 Jahren Lungenentzündung. L. p.-Herde des Gesichts und der Extremitäten. Beteiligung der *Schleimhaut* der *Nase*, des *Nasenrachenraumes* und des *Kehlkopfes*. Kirschgroße Drüse hinter dem linken Ohr. A. T. subcutan $^1/_{20}$ mg negativ, $^1/_4$ mg zweifelhafte Lokalreaktion, $^5/_4$ mg geringe Allgemeinreaktionen (morgens 37,3°) ohne Herdreaktion, 3 und 5 mg negativ.

2. L. p. (Hil.) 39jähriger Mann. Ein Kind starb an „Beulen am Hals“. Vor 3 Jahren Tränensackleiden. Gleichzeitig Nasenoperation wegen Atembeschwerden

und bald darauf Augenentzündung. L. p.-Herde im Gesicht und am rechten Knie. Stimmbänder stark injiziert. *Nasenseptum* stark verdickt und an einer Stelle *perforiert.* Schwellung der Submental-, Submaxillar- und besonders der Inguinaldrüsen. Innere Organe klinisch o. B. Im Röntgenbild linke Lungenspitze leicht verschleiert. A. T. subcutan $^1/_{10}$ mg, 1, 3, 6, 10 mg negativ. Später Pirquet (25%) negativ. Intradermo 1:5000 und 1:1000 negativ.

3. L. p. (Rit.) 36jähriger Mann. Familienanamnese o. B. in bezug auf Tbc.; er selbst seit der Geburt heiser. 1908. L. p. der Nase. *Nasenschleimhaut* ulceriert. *Laryngitis* chron. subglott. Sonst innere Organe o. B. A. T. subcutan $^1/_{10}$ und $^1/_3$ mg negativ, 1 mg geringe lokale Rötung, 5 mg und Pirquet keine deutliche Reaktion. — 1910. Neue Herde auf der Stirn, an der hinteren *Rachenwand*, am *weichen Gaumen*, vielleicht auch am *linken Stimmband.* — 1912. A. T. subcutan $^1/_2$ mg negativ. — 1916. Seitenstechen. Abmagerung, Fieber bis 41°. Aufbruch von *vereiterten Lymphomen* am Hals. Lungen: Geringe Dämpfung über der rechten Spitze, über beiden Spitzen verschärftes Atmen. *Milzschwellung.* Diazo positiv. Subcutan $^1/_{10}$ mg Temperaturanstieg auf 38,5°, 1,5 mg 38,8°. — 1917. Neuer Herd am rechten Zeigefinger. Stark geschwollene Halsdrüsen. Lungenaffektion sehr verschlechtert. Im *Sputum säurefeste Stäbchen.* Schwellung von *Leber* und Milz. *Exitus letalis.* — *Sektionsprotokoll:* L. p. der Haut. *Lungentuberkulose.* Im linken Oberlappen in größerer Ausdehnung derbe schiefrige und schwielige Induration mit Einlagerung zahlreicher miliarer, zum Teil konfluierter Knötchen. Aussaat miliarer Knötchen in der ganzen Schnittfläche nachweisbar. Die Hilusdrüsen, in narbig schleimiger Umgebung liegend, anthrakotisch, teils verkäst, teils verkalkt. Im rechten Oberlappen die gleichen Veränderungen und im unteren Teil eine nußgroße *Caverne* mit zähem flüssigem Eiter. *Kehlkopftuberkulose:* Kehlkopfeingang tumorartig sulzig verdickt. Kleinfingerdicke Wulstung des Epiglottisrandes. Chronisch septische Milz. *Darmtuberkulose*: Ausgedehnte Geschwürsbildungen im Dünndarm.

4. Skd. 42jährige Frau. Familien- und persönliche Anamnese o. B. Multiple oberflächliche Herde im Gesicht und auf den Armen. Inguinal- und Cervicaldrüsen vergrößert. Lungen klinisch o. B., im Röntgenbild marmoriert. *Iridocyclitis* beiderseits. Histologisch eine Stelle atypisch mit zentraler Nekrose, im Drüsenschnitt zahlreiche Riesenzellen, stellenweise in gruppenförmiger Anordnung. Pirquet (2mal) positiv, Moro negativ. Intradermo 1:5000 und 1:1000 negativ.

5. Skd. (A. H.) 28jährige Frau aus gesunder Familie; sie selbst war vor 8 Jahren in der Lungenheilstätte. Vor 3 Jahren *Erythema induratum Bazin.* Wegen *Lues II* antiluetische Kur. Multiple oberflächliche Skde. im Gesicht, am Stamm und an den Extremitäten. Im Röntgenbild marmorierte Lungenfelder, verbreiterte Hiluszeichnung. Pirquet negativ. Intradermo 1:5000 und 1:1000 negativ.

II. *Neue Fälle:*

1. Skd. (Merf.) weiblich, 38 Jahre. Familien- und persönliche Anamnese o. B. Hautleiden seit 4 Monaten zuerst an Beinen, dann an Armen und Gesicht. — Wassermann negativ. Intradermo 1:5000 (+), 1:1000 +, später wiederholte Reaktionen stärker positiv. An Gesicht und beiden oberen und unteren Extremitäten disseminierte, kleinknotige Form des Skd. Daneben an beiden Armen ein *Netzwerk von lymphstrangähnlichen Infiltrationen* zu sehen oder nur zu fühlen, je nachdem die Haut darüber livid verfärbt oder unverändert ist. — Keine Drüsenschwellungen. — Schleimhäute ohne krankhaften Befund. — Lungen: Physikalisch o. B., röntgenologisch einige kleine fleckige Verschattungen, besonders im rechten Unterlappen. Hilusschatten beiderseits verstärkt. — Hgb. 60%, Erythrocyten

5 200 000, Leukocyten 4200, Poly. 73%, Lymph. 9%, Eosino. 7%, Übergang. 7%. Mast. 4%. Blutdruck 150 mm Hg (*Riva-Rocci*). Röntgenbild der Hand- und Fußknochen o. B. Excision: Epithel abgeplattet. Besonders in der tieferen Cutis scharf abgesetzte runde oder ovale Herde, die oft ein Konglomerat bilden. Sie bestehen in der Hauptsache aus Epithelioidzellen, die teilweise von Lymphocyten durchsetzt sind; daneben wenig Plasma- und Riesenzellen. Keine zentrale Nekrose.

2. Skd. (Si.) weiblich, 44 Jahre. Familienanamnese o. B. Pat. selbst hatte im Jahre 1917 beiderseitigen Lungenkatarrh. Im Anschluß daran Knoten an Armen und Beinen. Ein halbes Jahr später Rötung der Nasenspitze. Seit 3 Jahren (1920) Erkrankung der Ohrläppchen. — Wassermann negativ. — Pirquet ganz schwach positiv. Intradermo 1:5000 (+), 1:1000 +. An der rechten Wange und am Oberarm wie Skd., an Nase und beiden Ohrläppchen tiefere livide Infiltrate, eher L. p. An beiden unteren Extremitäten livide, kaum infiltrierte, nicht scharf abgesetzte nagelgroße Flecken. Keine Drüsenschwellungen. Schleimhäute o. B. Lungen: röntgenologisch Verschattung beider Lungenspitzen, deutliche Hilusdrüsenzeichnung, klinisch o. B. Blutbefund: Poly. 51%, Lymph. 37%, Eosino. 3%, Übergang. 4%, Mast. 3%. Handknochen röntgenologisch negativ. Excision: Epithel abgeplattet. Dicht darunter, bis tief in die Subcutis, meist scharf begrenzte rundliche bis ovale Herde aus Epithelioid- mit spärlichen Riesenzellen; reichlich Plasmazellen.

3. L. p. (Met.) männlich, 56 Jahre. Familien- und persönliche Anamnese o. B. Seit langen Monaten Schwellung der Finger, seit 5 Wochen Schwellung oberhalb des linken Handgelenks, volar. Wassermann negativ. Pirquet negativ. Intradermo 1:5000 negativ, 1:1000 negativ. Spindelförmige Auftreibung der Finger beider Hände, Füße o. B. Oberhalb des Handgelenks links an der Volarseite chronische *Sehnenscheidenentzündung*, ganz dem Bild der tuberkulösen entsprechend. Am rechten Mundwinkel plattenartiges Infiltrat von Nagelgröße und livider Farbe. Haut darüber glänzend, leicht atrophisch. Keine Drüsenschwellungen. Schleimhäute o. B. Lungen klinisch o. B., röntgenologisch beiderseits verstärkter Hilusschatten mit ascendierenden Strängen. An den Grund- und Mittelphalangen des IV. und V. Fingers beiderseits findet sich röntgenologisch eine *Ostitis cystica chron.* Bei dem Pat. sind etwa ein halbes Jahr später multiple chronisch verlaufende Gelenkprozesse aufgetreten (*Poncet*). Excision: Epidermis abgeflacht, dicht darunter, im Papillarkörper, teils diffuse, teils strangförmige Infiltration aus Epithelioidzellen und reichlichen Lymphocyten. An einer Stelle schärfer abgesetzte Infiltration aus Epithelioid- und besonders Rundzellen mit einzelnen Riesenzellen. Die gleiche Struktur zeigt eine Excision aus der Tendovaginitis (Chir. Klinik). *Tierversuch* angestellt an 4 Tieren: Je 2 wurden subcutan und intraperitoneal mit Material aus dem Finger und der operierten Tendovaginitis geimpft. Tuberkulinreaktionen nach 3 Wochen negativ. Alle Tiere bis jetzt ohne tuberkulöse Erkrankungssymptome. Drei davon wurden vor kurzem (etwa 1 Jahr nach der Impfung) seziert, ebenfalls mit negativem Erfolg.

4. L. p., weiblich, 30 Jahre (Ad.). Persönliche und Familienanamnese o. B. Wassermann negativ. Pirquet negativ. Intradermo 1:5000 negativ, 1:1000 angedeutet positiv, nach 24 und 48 Stunden. Nase im unteren Teil verdickt, bläulich rot, wenig infiltriert. Unter Glasdruck keine Knötchen. An den Phalangen der Finger beider Hände, besonders an den Endgliedern, pernionenähnliche, blaurote Schwellung von derber Konsistenz. Rötung nicht scharf abgesetzt. Füße o. B. Minimale Drüsenschwellungen submaxillar. Schleimhäute o. B. Lungen klinisch o. B., röntgenologisch beiderseits starke Hilusschatten und descendierende Stränge. Milz und Leber nicht vergrößert. *Ostitis cystica* der linken Zehe III und IV. Excision: Retezapfen der Epidermis verdickt. In der oberen Cutis teils

diffuse oder strangförmige Infiltration, teils ovale Herde (Papillarkörper). Die Infiltration besteht aus Epthelioidzellen und Lymphocyten, daneben wenig Plasmazellen. Keine Riesenzellen, keine Nekrose. Tiefere Cutis frei.

Diese Fälle eingeschlossen, konnte ich (aus der Literatur) 150 Fälle von Skd. und 74 Fälle von L. p. verwerten.

Statistisch ist festzustellen, daß von den *Sarkoiden* 46 (42%) männlichen, 63 (58%) weiblichen Geschlechts waren (41 Fälle ohne Angabe). Davon waren erwachsene Männer 40 (36,5%), Frauen 60 (55,5%), Kinder unter 15 Jahren 9 (8%); von den letzteren wieder 6 (66,5%) männlich und 3 (33,5%) weiblich. Nach dem Alter: bis zu 5 Jahren m. 0, w. 2; von 6—10 Jahren m. 0, w. 0; 11—15 Jahren m. 6, w. 1; 16—20 Jahren m. 7, w. 4; 21—25 Jahren m. 6, w. 10; 26—30 Jahren m. 9, w. 10; 31—35 Jahren m. 10, w. 10; 36—40 Jahren m. 4, w. 3; 41—45 Jahren m. 0, w. 10; 46—50 Jahren m. 1, w. 9; 51—55 Jahren m. 1, w. 0; 56—60 Jahren m. 1, w. 1; 61—65 Jahren m. 1, w. 0; 66—70 Jahren m. 2, w. 1; 71—75 Jahren m. 0, w. 1. Ohne Altersangabe m. 0, w. 1.

Von den *Pernio*-Fällen waren m. 33 (58%), w. 24 (42%), ohne Angabe 17. 32 Männer (56%), 24 (42%) Frauen, 1 (2%) Kind. Nach dem Alter: bis zu 5 Jahren m. 0, w. 0; 6—10 Jahren m. 0, w. 0; 11—15 Jahren m. 1, w. 0; 16 bis 20 Jahren m. 9, w. 3; 21—25 Jahren m. 4, w. 1; 26—30 Jahren m. 4, w. 2; 31 bis 35 Jahren m. 2, w. 1; 36—40 Jahren m. 5, w. 2; 41—45 Jahren m. 2, w. 4; 46 bis 50 Jahren m. 1, w. 6; 51—55 Jahren m. 2, w. 1; 56—60 Jahren m. 2, w. 0; 61 bis 65 Jahren m. 0, w. 0; 66—70 Jahren m. 0, w. 1; 71—75 Jahren m. 0, w. 0. Ohne Altersangabe m. 1, w. 3.

Das Material ist noch immer viel zu klein, um aus derartigen Untersuchungen irgendwelche bindende Schlüsse ziehen zu können. Man kann wohl sagen, daß *wesentliche Unterschiede in bezug auf das Geschlecht weder beim Skd. noch beim L. p. bestehen. Auffallend ist die sehr geringe Beteiligung der Kinder bis zum 10. Jahr.*

Über die *Familienanamnese* fanden sich beim Skd. auffallenderweise nur in 58 Fällen Angaben, beim L. p. in 40. Bei 15 Skd.-Kranken war eine tuberkulöse Erkrankung in der Familie nachzuweisen (25%), 42 mal nicht (75%), beim L. p. 7 (18%) positiv und 32 (82%) negativ. Zu den 15 positiven Skd.- bezw. 7 positiven L. p.-Fällen ist bei der Prozentangabe je ein Fall als positiv hinzugerechnet, bei dem es sich um Skd. bei einer und L. p. bei der anderen Schwester handelt. Soviel ich weiß stellt dies die erste Beobachtung von *familiärem* Vorkommen der beiden Krankheiten dar (vgl. Schles. Derm. Gesellschaft 18. XII. 22, ref. Zentralbl. f. Hautkrankh. 7. S. 308. 1923).

Leider sind die Angaben über eine *vorausgegangene Erkrankung* an einer anerkannten Form der *Tbc.* neben dem Bild des Skd. oder L. p. ebenfalls sehr unvollständig.

Beim ersteren war anamnestisch in 15 (25%) Fällen eine Tbc. zu eruieren, 2 mal (4%) war ihr Bestehen fraglich und 41 (71%) mal war das Ergebnis negativ, während 92 Fälle ohne jede Angabe waren. Beim L. p.: positiv 3 (8%), fraglich 6 (16%), negativ 31 (76%), ohne Angabe 34.

Auch hier zeigt sich zwischen Skd. und L. p., wenn man die positiven und fraglich positiven Fälle zusammenrechnet, kein Unterschied.

Das *klinische* Bild der Hautveränderungen ist so gut bekannt, daß es sich erübrigt, darauf einzugehen. Ich möchte nur darauf hinweisen, daß neben den typischen Fällen, welche die Diagnose Skd. oder L. p. eindeutig ermöglichen, es doch eine ganze Anzahl Fälle gibt, bei denen neben Affektionen, die als L. p. imponieren, auch solche vorkommen, die als Skd. angesprochen worden sind. (*Jadassohn*, *Kreibich* und *Kraus*, *Boeck*, *Zieler*, *Bruusgaard*, *Rieux* und *Delater*, *Schaumann*, mehrere Fälle der *Breslauer Klinik*.) Zur Ergänzung des klinischen Bildes sei angeführt, daß *Schaumann* eine „forme érythrodermique" des Skd. beobachten konnte[1]) (1920), *Jadassohn* (1914), *Kuznitzky* (1920) und *Martenstein* (1921) je einen Fall von Auflagerungen von *verrucösen Hornmassen* (I. Fußhaut, L. p., II. Wangenhaut, L. p.; III. Fußhaut, Skd.), die von einer Tuberculosis verrucosa cutis kaum zu unterscheiden waren. Weiter fand *Martenstein* (1922) bei einer Pat. mit typischen disseminierten kleinknotigen Skd. *netzartig angeordnete lymphstrangähnliche Infiltrationen der Haut* an beiden Armen, über denen die Haut entweder lividrot verfärbt oder ganz unverändert war, also ähnliche Veränderungen, wie sie *Jadassohn* wiederholt beobachtet hat (s. Korrespondenzbl. f. Schweiz. Ärzte, 1914, Nr. 47, Fall 4). *Brock* beschreibt 2 Fälle eines L. p. *mutilans* (1921).

Die Mitteilungen über *das Vorkommen von anderen Affektionen neben Skd. und L. p.* ergeben folgendes: *Lupus vulgaris* + L. p.: *Jadassohn* 2 Fälle (ferner ein nicht ganz sicherer [rhinoskleromatoide Form?]), *Jadassohn-Schidachi* 1 Fall, *Jüngling* 1 Fall; *Lichen scrofulosorum* + Skd.: *Crawford* 1 Fall, *Weidman* 1 Fall, daneben noch Lues; *Erythema induratum* + L. p.: *Schidachi* 1 Fall; *Eryth. ind.* + Skd.: Klinik *Breslau* 1 Fall, daneben Lues; *Erythema nodosum* + Skd.: *Ruete* 1 Fall; *Dacryocystitis* + Skd.: *Boeck* 1 Fall; *Tendovaginitis* + L. p.: *Boeck* 1 Fall (daneben Arthritis), *Martenstein* 1 Fall (daneben Arthritis *Poncet*, ferner Basalzellen-Epitheliom; *Poncet* + L. p.: *Muschter* 1 Fall; *Rosacea* + L. p.: *Schumacher* 1 Fall; *Lupus erythematodes* + L. p.: *Fokin* 1 Fall, daneben Epitheliom. Die Affektionen an *den inneren Organen* bespreche ich anschließend ausführlicher. Es sei nur noch erwähnt, daß ich bei 27 Skd.-Fällen das Ergebnis der *Wassermann*schen Reaktion feststellen konnte, von denen 3 positiv, 24 negativ waren[2]), ferner

[1]) Ob der noch ausführlicher zu besprechende Fall von *Askanazy* ebenfalls zu dieser Form gerechnet werden muß, läßt sich bei der wenig eingehenden Be-Beschreibung des Hautbefundes nicht entscheiden: „die Haut von Rumpf und Armen war mit scharf begrenzten schuppenden Flecken bedeckt, die beim Kratzen weiß wurden und eine blutige Punktierung zu erkennen gaben, einen ‚blutigen Tau' hervorperlen lassend" (letzteres im Gegensatz zu *Schaumann*).

[2]) Ich habe früher an verschiedenen Stellen (Arch. f. Dermatol. u. Syphilis **113**, 496; **119** (I), 1 u. 64; Korrespondenzblatt f. Schweiz. Ärzte 1914, Nr. 17) bemerkt, daß bei einzelnen Tuberkuliden die Wassermannsche Reaktion partielle Hemmungen oder Hemmungen mit dem einen oder anderen Antigen gibt. Auch von anderer Seite ist Ähnliches berichtet, z. T. sogar für die syphilitische Natur einzelner solcher Fälle verwertet worden. Das letztere kann ich auch jetzt noch für meine Fälle nicht zugeben, schon weil es sich nie um vollständig positive Reaktionen handelte. Es muß sich aber doch wohl bei diesen Seroreaktionen um

bei 6 L. p.-Fällen, die außer einem negative Resultate ergaben. Trotz der geringen Zahl der Fälle bekommt man den Eindruck, daß *bei weitem die meisten der mit dem L. p. oder Skd. gleichzeitig vorhandenen Affektionen der Haut (auch der Gelenke und Augen, s. u.) solche sind, die uns als Formen der Tbc. bekannt sind.*

Über den neuerdings häufiger in den Krankengeschichten wiedergegebenen *Blutbefund* sei hier nur erwähnt: Die Zahl der Erythrocyten und Leukocyten scheint von der Norm nicht abzuweichen, nur *Bittorf* und *Kuznitzky* sprechen ausdrücklich von einer Leukopenie in ihrem Fall. Das Verhältnis von Neutrophilen und Lymphocyten ist manchmal abnorm, läßt aber keine Regelmäßigkeit erkennen, z. B. 4% Lymphocyten bei *Bloch* (L. p.), 9% bei *Martenstein* (Skd.), leichte Lymphocytose bei *Ruete* (Skd.). Dagegen ist öfters eine *Eosinophilie* festzustellen beim Skd.: *Habermann-Husen* 4%, *Kren* und *Weidenfeld* 5,5%, *Lutz* 10%, *Altmann* I. 7%, II. 4%, *Martenstein* 7%; beim L. p.: *Licharew-Schramek* 13%, *Rieux* und *Delater* 4%, *Gans* 5,5%. Nicht selten ist auch die Zahl der *Mononucleären* erhöht, so *Lutz* 15% (Skd.), *Rieux* und *Delater* 12% (L. p.), *Bloch* 13% (L. p.), bei einigen auch die der *Mastzellen*, z. B. *Martenstein* I. 4% (Skd.), II. 3% (Skd.).

Wenn unsere Kenntnisse über die Hautaffektionen bei beiden Krankheiten schon mehrfach zusammengestellt und in den letzten Jahren nicht wesentlich erweitert wurden, so gilt dies nicht für Skd. und L. p. als *Allgemeinkrankheiten*. Die Fülle der Einzelbeobachtungen, namentlich in der letzten Zeit, läßt es zweckmäßig erscheinen, das Material in dieser Hinsicht einer Durchprüfung zu unterwerfen.

Lymphdrüsen: beim Skd. in 67 Fällen Angaben, beim L. p. in 22. Keinerlei Drüsenschwellung beim Skd. in 19 Fällen (28%), beim L. p. in 8 (36%). Vergrößerungen der Lymphdrüsen derber indolenter Art beim Skd. 45 mal (72%), beim L. p. 14 (64%). In 19 Fällen beim Skd. regionäre Drüsen, in 5 beim L. p. Mehr oder weniger allgemeine Lymphdrüsenschwellungen in 29 Skd.-Fällen, beim L. p. in 9. *Tonsillen*: Skd. 1 mal, L. p. 1 mal; *Speicheldrüsen* und *Tränendrüsen*: Skd. 3, L. p. 0; *Mamma*: Skd. 1, L. p. 0; *Hoden*: Skd. 1, L. p. 1; *Leber*: Skd. 5 (2 Sektionen), L. p. 2 (1 Sektion); *Niere*: Skd. 4 (1 Sektion), L. p. 0; *Milz*: Skd. 12 (1 Sektion, 1 Operationsbefund), L. p. 4 (2 Sektionen). Durch die klinische Untersuchung als nicht nachweisbar erkrankt befunden, sind angegeben Milz 22 mal beim Skd., 10 mal beim L. p., Leber 22 und 8 mal, Niere 20 und 8 mal.

Hier möchte ich auf 2 Fälle etwas näher eingehen, die von besonderem Interesse sind. Es handelt sich um die beiden Fälle von *Askanazy* und *Jadassohn-Secretan*, von denen der erstere auf Grund des Sektionsbefundes, der zweite auf Grund des Operationsbefundes den positiven Milzfällen zugerechnet worden sind. Ich muß hervorheben, daß der Fall von *Askanazy*[1]) von ihm als lupöse Tbc. und

---

besondere Extrakte (oder irgendwelche Besonderheiten in der Technik) handeln; denn in dem serologischen Institut meiner Breslauer Klinik sind solche Befunde nicht erhoben worden, trotzdem wir bei allen Tuberkuliden darauf geachtet haben.
Jadassohn.

[1]) Im Anschluß an den Fall *Askanazy* will ich schon hier auf jene atypischen inneren Tbc.-Formen hinweisen, die als unzweifelhafte Tbc. aufzufassen sind, die aber in ihrem histologischen Bau deutliche Analogien mit der sarkoiden Struktur zeigen und so auf der gleichen Stufe mit jenen Lupus-vulgaris-Fällen stehen, die

tuberkulöse Splenomegalie veröffentlicht worden ist, ich glaube aber, daß man berechtigt ist, ihn auf Grund der ausführlichen Beschreibung des mikroskopischen Bildes der befallenen Organe eher den Skden. zuzurechnen. Die Cutis zeigt in allen Schichten scharf umschriebene Herde, die fast nur aus Epithelioidzellen oder einer zentralen Riesenzelle mit einem dünnen Saum von Epithelioidzellen und ein paar Lymphocyten bestehen. *Überall fehlt zentrale Nekrose oder Verkäsung.* Ebenso zeigen die Präparate aus Lungen, Knochengewebe und Milz in ihrem histologischen Befund diese für das Skd.-Gewebe charakteristischen Merkmale, wie ein Vergleich mit den Knochenbefunden von *Schaumann* und dem Operationsbefund an der Milz bei *Secretan* ergibt. Auch der letztgenannte Fall ging unter der Diagnose *Banti*sche Krankheit,. da dem Autor erst nachträglich bekannt wurde, daß bei der Pat. in der *Berner* Hautklinik (*Jadassohn*) die Diagnose Skd. gestellt wurde. Ich gebe hier die in der Literatur getrennt niedergelegten Befunde *Jadassohns* und *Secretans* kurz im Zusammenhang wieder: *Jadassohn* fand (1917) bei einer 27jährigen Frau oberflächliche Sarkoide im Gesicht, einen tiefen Knoten am Bein. Histologisch typisch. Tuberkulin: Pirquet 100% negativ. Mantoux 1 : 1000 negativ, 1 : 500 schwach positiv. Moro negativ. Röntgenologischer Lungenbefund: eigentümlich marmorierte Verschattung (*Kuznitzky-Bittorf*). (Schweiz. Derm. Vereinig. i. Bern 22. VII. 17. Fall III.) Nach *Secretan* lag eine negative Familien- und persönliche Anamnese in bezug auf Tbc. vor. Auf Grund eines seit 3 Jahren bestehenden sehr großen Milztumors und des Blutbefundes: Hgl. 90%, Erythrocyt. 5,470 000, Leukocyt. 3, 112, Poly. 70%, Lymph. 17%, Mono. 4%, Eosin. 10%, Übergang 8% — wurde ein *Banti* diagnostiziert und die Milzexstirpation vorgenommen. Hauterscheinungen sind bei der nichtfiebernden Pat. von *Secretan* (1915) nicht festgestellt worden.

Der histologische Befund der Milz, wie er von *Secretan* mitgeteilt wird (Herde von Epithelioidzellen, die miliare Knoten ohne Gefäße im Milzgewebe darstellen, von einer dünnen Schicht von Rundzellen umgeben, und, wenn auch selten, in ihrem Zentrum eine Riesenzelle zeigend; nur in manchen dieser Knoten Nekrose) läßt in seiner Übereinstimmung

---

klinisch, mehr oder weniger vollkommen, dem Bild des Skd. entsprechen. Als Beispiel sei der von *v. Gebsattel* veröffentlichte Fall angeführt: Keine Hauterscheinungen, negative Tuberkulinreaktion (*Pirquet*), geringer klinischer, aber positiver Lungenbefund bei der Sektion (alte cirrhotische Tbc. des rechten Oberlappens, miliare Aussaat in den übrigen Lungenteilen). Die histologische Untersuchung der Lungen ergibt drei verschieden aufgebaute Gruppen von Knötchen, von denen zwei in ihrer Struktur dem Skd. bzw. L. p. sehr ähneln: Herde aus großen Epithelioidzellen mit dazwischen eingestreuten Rundzellen, nur gelegentlich im Zentrum eine *Langhans*sche Riesenzelle; *keine Verkäsung* oder *Nekrose*. Färbung auf Tuberkelbacillen oder *Much*sche Granula ergab in allen Organen einen negativen Befund. Tierversuch positiv.

mit dem in *Bern* erhobenen histologischen Befund der Haut erkennen, daß es sich auch in der Milz um eine Erkrankung im Sinne des Skd. handelt. In Milz-Antiformin-Abstrichpräparaten wurden von Prof. *Wegelin* in Bern einzelne nach *Ziehl* färbbare unzweifelhafte Tuberkelbacillen gefunden: „Zum Teil waren sie granuliert“, nach der Muchschen Methode „sehr spärliche Granula in Stäbchenanordnung, kaum mehr als säurefeste Stäbchen“.

Verhältnismäßig klein ist die mitgeteilte Zahl der *Schleimhautbefunde.*

Von 36 darauf untersuchten *Skd.-Kranken* zeigten 16 (45%) eine makroskopisch normale Mucosa, bei 20 (55%) war sie als erkrankt anzusprechen. Eine sichere Erkrankung wurde aber nur in 12 (35%) der Fälle nachgewiesen, bei den anderen 8 (ältere Literaturfälle) wurde die Erkrankung auf Grund einer Schwellung der Nasenschleimhaut und Atembehinderung (durch die Nase) angenommen. Die Erkrankung war in 14 (davon 8 fraglichen) Fällen an der Nasenschleimhaut lokalisiert, 7 mal in der Mundhöhle, 5 mal im Pharynx und 4 mal im Larynx. Gleichzeitig waren unter diesen Fällen erkrankt: Nase und Mund 1 mal, Mund und Pharynx 2 mal, Nase, Pharynx und Larynx 3 mal, Mund und Larynx 1 mal.

Beim *L. p.* ergab der Befund 7 mal (30%) keine Erkrankung, 16 mal (70%) ein Befallensein der Schleimhaut. Als sicher erkrankt angegeben sind 13 (55%) der Fälle. Befallen war die Nase 6 mal, die Mundhöhle 8 mal, der Pharynx 3 mal, der Larynx 8 mal. Nur die Nasenschleimhaut war 6 mal erkrankt, der Mund allein 4 mal, Nase und Mund 1 mal, Nase und Larynx 2 mal, Nase, Mund und Larynx 2 mal, Nase, Pharynx und Larynx 2 mal, Nase, Mund, Pharynx und Larynx 1 mal.

Es scheint, daß der L. p. häufiger von einer Erkrankung der Schleimhaut begleitet ist, was vielleicht mit der vom L. p. bevorzugten Lokalisation an der Nase in Übereinstimmung wäre. Von 200 von mir untersuchten Fällen von Lupus vulgaris zeigten 60% eine tbc. Erkrankung der Schleimhäute, eine Zahl, die das ungefähre Mittel der beiden beim Skd. und L. p. gefundenen darstellt.

Seit der Veröffentlichung von *Bittorf* und *Kuznitzky* (1915) über die röntgenologischen *Lungenbefunde* bei Skd. widmet man der Lungenuntersuchung besondere Sorgfalt.

Angaben über den Lungenbefund überhaupt finden sich unter 150 Skd.-Fällen 76 mal, über den klinischen 60, über den röntgenologischen 34. Die klinische Untersuchung ergab bei 46 Patienten einen normalen Befund (75%), bei 14 (25%) einen krankhaften. Die röntgenologische Untersuchung zeigte 2 mal (6%) ein negatives Resultat, 32 mal (94%) ein positives. Von diesen 32 Fällen wiesen 10 (31%) nur am Hilus krankhafte Veränderungen auf, 2 (7%) hatten Krankheitserscheinungen in Form von Strängen oder kleinfleckigen Verschattungen in der Umgebung der erkrankten Lungenwurzel, 20 endlich (62%) zeigten die als *Marmorierung* der Lungenfelder bekannte diffuse kleinfleckige Verschattung. Unter den letzteren war neben der Marmorierung in 6 Fällen (30%) auch eine Erkrankung des Hilus nachweisbar. Beim *L. p.* finden sich in 38 Fällen überhaupt Angaben über den Lungenbefund, 36 mal über den klinischen, 14 mal über den röntgenologischen. Klinisch ohne Befund waren 27 (75%), mit positivem Befund 9 (25%). Röntgenologisch erwies sich nur einer (7%) als nicht erkrankt, 13 (93%) ließen pathologische Veränderungen erkennen. Diese hatten ihren Sitz 2 mal in den

Spitzen (15%), 3 mal (23%) am Hilus allein, 4 mal (31%) am Hilus und seiner näheren Umgebung in der bereits oben beim Skd. angegebenen Form, 4 mal (31%) bestand die Marmorierung der Lungenfelder und zwar war dabei *immer der Hilus* miterkrankt.

Bei der klinischen Untersuchung wurde also in der Mehrzahl der Fälle ein negativer Befund erhoben und zwar gleich häufig beim Skd. und L. p.

Da ich klinisch von 200 Fällen von Haut-Tbc. bei 157 Fällen (78%) die Lunge nicht nachweisbar erkrankt fand, besteht auch hier eine auffallende Übereinstimmung. Die bei der klinischen Untersuchung als positiv festgestellten Fälle zeigten Symptome wie bei den verschiedenen Stadien der Lungen-Tbc. Sputum wurde selten beobachtet. Über ein wenig reichliches, zähes, geballtes Sputum berichten *Grouven, Bittorf* und *Kuznitzky, Altmann.* Die Untersuchung auf Tuberkelbacillen im Auswurf war negativ in den Fällen von *Boeck, Bittorf* und *Kuznitzky, Altmann, Rischin* (Skd.) und *Grouven* (L. p.), *positiv* in Fällen von *Boeck, Stümpke, Rejsek* (Skd.), der *Breslauer* Klinik und *Schaumann* (L. p.). Zu den positiven Befunden ist zu bemerken, daß es sich nur um den färberischen Nachweis von säurefesten Stäbchen handelte. Besonders bemerkenswert ist der Fall *Schaumanns,* weil bei ihm die Tierimpfung positiv ausfiel und kulturell der Typus bovinus nachgewiesen werden konnte.

Die röntgenologischen Lungenbefunde zeigen, daß die gleichen Veränderungen bei beiden Krankheiten vorkommen, und zwar Veränderungen, wie sie uns von pathologischen Befunden bei der Lungentuberkulose bekannt sind; allerdings findet man bei Skd. und L. p. im Röntgenbild am häufigsten die Marmorierung, also eine diffuse kleinfleckige Verschattung der Lungenfelder, wie sie bei den gewöhnlichen Phthisen *nicht* zu finden ist, sondern nur bei der seltenen *Miliartuberkulose.* Wenn auch die relativ geringe Zahl der untersuchten Fälle zur Vorsicht zwingt, so darf man doch wohl sagen, daß *beim L. p. fast ausnahmslos röntgenologisch eine Miterkrankung des Hilus festzustellen ist, während beim Skd. ziemlich häufig pathologische Veränderungen der Lunge, namentlich in Form der Marmorierung, ohne Mitbeteiligung der Hilusgegend vorzukommen scheinen.* Auch hier seien zum Vergleich die bei den 200 Hauttuberkulosen von mir früher mitgeteilten Röntgenbefunde angeführt: ohne Befund 88 (44%), Hilusverdichtung und Strangzeichnung 69 (35%), eigentlich positiver Befund 43 (21%). Von letzteren wurden an Hand des klinischen Befundes 33 (16%) als indurative 10 (5%) als progressive Lungentuberkulose angesprochen. Das Bild der Marmorierung fehlt bei den Lupus vulgaris-Fällen meiner Untersuchungsreihe. Beim Skd. sind ebenso wie beim L. p. die Fälle, die auch bei der röntgenologischen Untersuchung ohne nachweisbare pathologische Veränderungen sind, recht selten (6—7%). Veränderungen an den Hilusdrüsen und Lungen sind also viel häufiger als beim Lupus vulgaris. Nach den klinisch und bei den Sektionen erhobenen Befunden sind von den Skd. 8 als mit einem progressiven Lungenprozeß behaftet zu bezeichnen (Fälle von *Boeck, Jadassohn, Bittorf* und *Kuz-*

nitzky, *Askanazy*, *Altmann*, *Stümpke*, *Rejsek*, *Pollitzer*), beim L. p. 7 (Fälle von *Grouven* (2), *Jadassohn* (2), *Schidachi*, *Breslauer* Klinik. *Schaumann*). Der Prozentsatz (auf die Gesamtheit der Fälle berechnet) beträgt also für dieses Stadium der Lungenerkrankung beim Skd. 5,5%, beim L. p. 9,5%, auch hier also fast die gleiche Zahl wie bei den von wir untersuchten Hauttuberkulosefällen: 5%.

Ebenso wie der klinisch erhobene Befund, einschließlich der Färbungen auf Tuberkelbacillen, keinen Unterschied gegenüber den bei — eben auf Grund dieses Befundes — als Lungen-Tbc. angesprochenen Prozessen an der Lunge erkennen läßt, ist dies bei den spärlichen Sektionsbefunden der Fall. Zur Sektion kamen 2 Fälle von Skd., von *Stümpke* und *Askanazy* (? s. o.), 1 Fall von L. p. der *Breslauer* Klinik.

Bei *Stümpke* bestand klinisch eine Lungen-Tbc. mit positivem Bacillennachweis (*Much*) im Sputum. Bei der Sektion wurden Cavernen im rechten Oberlappen und eine diffuse eitrige Einschmelzung in den übrigen Lungenteilen festgestellt, ferner Narben und faustgroße Hilusdrüsen. Außerdem ergab die Autopsie eine Tbc. der Leber und des Darmes und eine miliare Aussaat. Im Falle von *Askanazy* fanden sich Pleuraadhäsionen links, ebenso rechts an der Spitze und am Unterlappen. An der linken Spitze bestand eine dicke Schwarte mit darunterliegender kleiner Höhle. In der rechten Spitze Narbenbildung mit Kalkknötchen, desgleichen im Unterlappen. Der Hilus wies mandelgroße verkalkte Lymphdrüsen auf. Neben einer Stauungsleber wurden eine Nierencirrhose, eine fibröse Schwellung der Milz und der Bauchlymphdrüsen konstatiert. Die histologische Untersuchung ergab (s. oben) sarkoides Gewebe (ohne jede Verkäsung) in der Haut, den Lungen, Lymphdrüsen, Milz und Knochen. Der L. p.-Fall der *Breslauer* Hautklinik (positiver Bacillenbefund im Sputum) ergab bei der Sektion das Vorhandensein einer cavernösen Lungen-, Darm- und Kehlkopftuberkulose (s. Krankengeschichte).

Neben den Lungen haben die *Knochenbefunde* neuerdings, besonders durch die Untersuchungen von *Schaumann*, große Beachtung gefunden. Knochenveränderungen der mannigfachsten Art sind beim L. p. schon immer bekannt gewesen und in der *Zieler*schen Monographie so vollständig zusammengestellt, daß ich darauf nicht mehr im Einzelnen zurückzukommen brauche. Ich will nur auf die von *Jüngling* als *Ostitis tuberculosa cystica multiplex* charakterisierte Form etwas näher eingehen, die allerdings, wie auch den Veröffentlichungen beigegebene Photographien beweisen (*Florange*, *Klingmüller*, *Kreibich*, *Rieder*) schon unter den von *Zieler* registrierten Fällen beobachtet worden ist.

In den 150 *Skd.*-Krankengeschichten findet sich in 139 Fällen keinerlei Bemerkung über den klinischen Befund an Händen und Füßen. Ausdrücklich als frei von Krankheitserscheinungen werden 3 Fälle bezeichnet, als erkrankt 8. Die Erkrankung bestand in spindelförmiger Auftreibung der Knochen, bzw. der Weichteile der Finger und Zehen. Unter den 8 Fällen waren 4, die gleichzeitig an Finger *und* Zehen erkrankt waren, 3 nur an den Fingern, 1 nur an den Zehen. Eine röntgenologische Untersuchung fand nur in 10 Fällen statt, dabei ergaben 3 keinen krankhaften Befund, 7 einen positiven. Es bestand eine Ostitis cystica an Fingern *und* Zehen 3 mal, an den Fingern allein 2 mal, nur an den Zehen 1 mal, eine Rarefizierung der Compacta und Verdickung des Periosts fand sich 1 mal. —

Unter den 74 *L. p.*-Fällen ist nur einer ausdrücklich als frei angegeben, 38 zeigten klinische Veränderungen, davon 19 an Fingern *und* Zehen, 18 an der Fingern allein und 1 nur an den Zehen. Röntgenologisch untersucht sind 30, davon 1 mit negativem, 29 mit positivem Resultat. Eine Ostitis cystica fand sich 11 mal an Fingern *und* Zehen, 8 mal nur an den Fingern und 3 mal nur an den Zehen, andere Knochenveränderungen (Periostitis, Verdickung der Compacta und Spongiosa, Entkalkung) 5 mal (immer an den Fingern). In einem Fall bestanden Aufhellungen an den Fingern und in einem weiteren eine Periostitis am Nasenknochen.

Es ist ganz augenscheinlich, daß die Zahl der Knochenveränderungen beim L. p. um sehr viel größer ist als beim Skd. Die in der *Zieler*schen Arbeit zusammengestellten Befunde beziehen sich alle auf L. p. Nur *Morosow* (1908) beschreibt ein Skd. mit herdweise auftretendem Knochenschwund. Erst in neuester Zeit werden auch beim Skd. häufiger Knochenveränderungen beobachtet, die denen des L. p. entsprechen. Trotz des Bestehens von Knochenerkrankungen können die Haut, bezw. die die Knochen umgebenden Weichteile, der Finger und Zehen unverändert sein; daneben kommen natürlich auch Fälle vor, bei denen eine Anschwellung der Weichteile, Verdickung und livide Verfärbung der Haut vorhanden sind, entweder allein oder in Kombination mit den Knochenveränderungen. Jedenfalls muß, wie schon *Volk* betont hat, die früher herrschende Anschauung fallen gelassen werden, daß die Knochenerkrankung nur eine Folge der Weichteilaffektion sei.

Die erste ausführliche Beschreibung, auch des histologischen Befundes, der Knochenaffektion, die *Jüngling* mehrere Jahre später als *Ostitis tuberculosa cystica multiplex* bezeichnet hat, verdanken wir *Schaumann.* Er konnte an Hand von histologischen Präparaten zeigen, daß einmal das Knochenmark durch tuberkuloides Granulationsgewebe ersetzt sein kann, das durch die natürlichen Kanäle durch die Compacta dringt, ohne an der eigentlichen Knochensubstanz Veränderungen zu verursachen; andererseits finden sich in der Spongiosa tuberkuloide Herde mit fibröser Peripherie. Hier ist das Knochengewebe resorbiert, während die Umgebung normale Struktur zeigt. Diesen Affektionen entsprechen die im späteren Stadium beobachteten scharf umrandeten, bis linsengroßen Aufhellungen in den Meta- und Epiphysen. Diese eigenartigen Veränderungen sind von besonderer Bedeutung, weil *Jüngling* durch positives Tierexperiment erhärten konnte, daß sie durch den Tuberkelbacillus verursacht werden. Die vor ihm von *Schaumann* mit dem aus dem Knochen entfernten Granulationsgewebe angestellten analogen Versuche waren negativ verlaufen, ebenso negativ war ein von mir vor kurzem angestellter gleichartiger Versuch. Da der Tod des Versuchstieres erst nach 6 Monaten eintrat, schließt *Jüngling* daraus auf eine schwache Virulenz des Erregers. Die Ostitis cystica ist in letzter Zeit beobachtet worden beim Skd. von *Schaumann, Lutz, Altmann, Volk, Bruusgaard, Martenstein,* beim L. p. von *Schaumann* (2 Fälle), *Muschter, Jüngling* (4 Fälle), *Gans, Brock* (2 Fälle), *Fränkel, Martenstein* (2 Fälle). Der röntgenologische Befund ist besonders eingehend von *Jüngling* besprochen worden. Nach den Röntgenbefunden, und besonders nach den Untersuchungen von *Schaumann,* handet es sich beim Skd. und L. p. um ein und denselben Prozeß. *Eugen Fränkel* erkennt auf Grund eines von ihm beobachteten Falles mit *Jüngling* die tuberkulöse Ätiologie der Affektion an, lehnt aber aus mancherlei Gründen die von *Jüngling* vorgeschlagene Bezeichnung ab und will sie *Spina ventosa multiplex chronica adultorum* genannt wissen.

Von anderen bisher nicht genannten Organen, die ebenfalls von der Krankheit ergriffen werden können, ist die *Muskulatur* zu erwähnen. Nach *Licharew* fanden sich in einem Fall von L. p. Verhärtungen im Biceps, Triceps und Gastrocnemius. Auffallend ist die große Zahl der Fälle, bei denen eine Mitbeteiligung des *Auges* zu konstatieren war. Bei einem jedenfalls sehr sarkoidähnlichen Fall von *Jadassohn* waren einige Jahre vor Ausbruch der Krankheit Retinatuberkel festgestellt worden. Eine Conjunctivitis, Iridocyclitis oder Keratitis wurde bei 11 Skd.-Fällen beobachtet (*Nobl*, *Unna*, *Habermann-Husen*, *Schuhmacher*, *Stümpke*, *Plancherel*, *Lutz*, *Strandberg*, *Weidman*, *Breslauer* Klinik, 2 Fälle), ferner bei einem L. p.-fall (*Fränkel*). Nimmt man den *Jadassohn*schen Fall hinzu, so sind bei Skd. in 8% der Fälle die Augen miterkrankt, während beim L. p. der Prozentsatz nur 1,5 beträgt. *In dieser Beziehung besteht also ein deutlicher Unterschied zwischen Skd. und L. p.*

Als Ergänzung sei noch einiges über den *histologischen* Befund bei Skd. und L. p. gesagt. *Boeck* hat von Anfang an betont, daß das histologische Bild so charakteristisch sei, daß ein einziger Blick ins Mikroskop genüge. Diese Ansicht hat sich im Laufe der Zeit nicht ganz bestätigt.

In seiner „Tuberkulose der Haut" sagt *Lewandowsky*, daß das eigentliche Element der Erkrankung histologisch mit jenen (L. p. und Erythema induratum[1]) fast identisch sei, nur die Lokalisation sei beim *Boeck*schen Skd. eine andere". Die scharf umschriebenen Epithelioidzellenherde wie bei jenen finden wir auch beim Skd., aber sie liegen nicht nur in der Unterhaut, sondern vorwiegend in der Cutis selbst. Um festzustellen, ob sich ein wesentlicher Unterschied im histologischen Bild des Skd. und L. p. erkennen läßt, habe ich die Literatur und unsere eigenen Präparate daraufhin durchgesehen, wie beide Krankheiten in bezug auf ihre Lokalisation in Cutis und Subcutis sich verhalten, welche Form die Einzelherde besitzen (oval oder rund, strangförmig), wieweit auch unscharfe Begrenzung vorkommt, aus welchen Elementen sich die Herde zusammensetzen, wieweit sie von einer Bindegewebskapsel oder selbst von einem Lymphocytenwall umgeben sind, in wieweit die Talg- und Schweißdrüsen vom Krankheitsprozeß in Mitleidenschaft gezogen werden. Endlich wurde auch das Vorkommen von Riesenzellen, Verkäsung und Tuberkelbacillen in den Herden geprüft. Was die *Epidermis* anbetrifft, so wird sie immer als unbeteiligt geschildert. Zu erwähnen ist aber, daß *beim Skd.* öfters eine *Hyperkeratose* und einige Male auch *verstärktes Pigment* (in der Basalzellenschicht) festgestellt wurde, während ich beim L. p. ähnliches nicht beschrieben fand. Die Untersuchung nach den weiteren obengenannten Gesichtspunkten ergab als Unterschied höchstens, daß *beim L. p.* die *Hautanhänge*

---

[1]) Ich habe hier die Angaben *Lewandowskys* wörtlich wiedergegeben, ich glaube aber nicht, daß sich auf Grund der Erythema-induratum-Literatur (s. auch *Zieler*) und der Befunde in der Berner und Breslauer Klinik die von *Lewandowsky* in seiner „Haut-Tbc." gegebene Beschreibung des histologischen Bildes des Eryth. ind. ganz aufrecht erhalten läßt. Die von ihm für alle Fälle in Anspruch genommene scharfe Begrenzung besteht wohl in der Mehrzahl der Fälle *nicht*, vielmehr sind die histologisch gefundenen Veränderungen nicht einheitlich.

öfters zerstört als erhalten gefunden werden, während dies beim Skd. umgekehrt ist. Die positiven Bacillenbefunde in Schnittpräparaten möchte ich im Zusammenhang mit den beiden anderen Methoden des Bacillennachweises: Tierexperiment und Kultur, besprechen.

Ich kann aber jetzt schon zusammenfassend sagen, daß *histologisch keine irgendwie scharfe Scheidung zwischen Skd. und L. p. möglich ist.* Auch der von *Lewandowsky* angegebene Unterschied in der Lokalisation versagt in vielen Fällen, so daß die Ansicht *Schaumanns* nicht übertrieben erscheint, wenn er sagt, daß man oft den histologischen Befund beim L. p. dadurch beschreiben könne, daß man in einem histologischen Befund eines Skd. das Wort Skd. durch L. p. ersetze.

Die Untersuchungen auf *Tuberkelbacillen im Schnittpräparat* sind sowohl beim Skd., als auch beim L. p. in nicht geringer Zahl angestellt worden.

Unter den L. p.-Fällen fand ich 23, bei denen die Angabe über diese Untersuchung negativ lautete, keinen mit einem positiven Resultat. Für das Skd. ergaben sich 32 negative Resultate und 3 positive: *Boeck* in der Nasenschleimhaut, *Kyrle* und *Ruete* bei je einem Kranken in erst einige Tage alten Herden. Da in beiden Fällen an älteren Herden die typische sarkoide Struktur nachzuweisen war, und zwar ohne positiven Bacillenbefund, während die bacillenhaltigen Herde bei beiden eine uncharakteristische, entzündliche Infiltration zeigten, deren Übergang in typische Herde *Kyrle* verfolgen konnte, kann man wohl nicht an der richtigen Diagnose dieser Fälle zweifeln, wie dies von mancher Seite geschehen ist. Es ist trotzdem vom strengsten Standpunkt aus berechtigt, in solchen Fällen die Tierimpfung und die Retrokultur zu verlangen. Die gegen diese Ergebnisse, wie auch gegen manche ältere positive Tierversuche, geltend gemachten Bedenken verlieren aber durch die neuesten Beobachtungen immer mehr an Boden. Zu den älteren *positiven Tierversuchen* beim Skd. von *Boeck* (Impfmaterial: Nasenschleimhaut — Meerschweinchen nach 8 Wochen an Lungen- und Milztuberkulose eingegangen), *Lipschütz-Morawetz* (Haut — 4 Monate nach der Impfung ergibt Sektion Tbc. der Lungen, Leber, Milz, Drüsen des Tieres), *Kyrle* (Haut — nach 10 Monaten Tod des Tieres an verkäsender Tbc. fast aller Organe), kommen neuerdings einige positive Tierversuche beim L. p. Während noch bis vor kurzem alle solche Tierversuche negativ verlaufen waren, konnten in den letzten Jahren *Jüngling*, *Gans* und *Schaumann* über je einen positiven Fall berichten. Der Tod des Tieres bei *Jüngling* (Knochengewebe) trat nach 6 Monaten ein, bei *Gans* (Haut) zeigte das nach 2 Monaten getötete Tier (Meerschweinchen) tbc. Knoten in der Leber und Milz. In Ausstrichpräparaten aus Drüsen und Milz konnten Tuberkelbacillen nachgewiesen werden. Am interessantesten sind die Versuche von *Schaumann.* Mit dem Sputum eines L. p.-Kranken, das säurefeste Stäbchen enthielt, impfte er 2 Meerschweinchen. Nach 4 Wochen wurden mit exstirpierten Drüsen Kulturen auf Glycerineiweiß angelegt, die ein positives Resultat ergaben. Die Bacillen verhielten sich färberisch genau wie Tuberkelbacillen. Mit dieser Kultur wurde ein Kaninchen intravenös geimpft. Nach 11 Monaten war keinerlei Veränderung zu bemerken. Das Tier starb erst 15 Monate nach der Impfung. Die Sektion ergab Tbc. der verschiedensten Organe, Verimpfung von Material auf Meerschweinchen und kulturell auf Glycerineiweiß ergab in beiden Fällen ein einwandfrei positives Resultat im Sinne der Tbc. Es sei noch bemerkt, daß von den verschiedensten Autoren beim L. p. 16 mal über negative Tierversuche an einem oder mehreren Tieren (fast ausschließlich Meerschweinchen) berichtet wird, beim Skd. 37 mal. Auch *Jadassohn* hat eine ganze Anzahl negativer Resultate erhalten.

Die auffallend *geringe* oder *völlig fehlende Tuberkulinempfindlichkeit* beim Skd. und L. p. ist jetzt allgemein bekannt und wird immer wieder bestätigt. Sie ist, wie gesagt, von den Gegnern der tbc. Ätiologie als wesentlichste Stütze angeführt worden und ist auch von den meisten Anhängern derselben als starke Beeinträchtigung ihrer Beweisführung empfunden worden.

Ein Versuch, sie zahlenmäßig festzulegen, ist, soweit ich sehen kann, erst vor einiger Zeit auf Veranlassung *Jadassohns* durch die erwähnte Dissertation von *Helene Loewy* gemacht worden. Auch hier bewirkt die unvollständige Durchprüfung der älteren Fälle auf Tuberkulin empfindliche Lücken und erst die in jüngerer Zeit veröffentlichten Fälle lassen öfters eine planmäßige Prüfung erkennen. So ist die besonders instruktive Prüfung mit der intradermalen Methode nur selten angegeben und die später angeführten Fälle setzen sich zum größten Teil aus Material zusammen, das aus der *Jadassohn*schen Klinik in *Bern* und *Breslau* stammt. *Loewy* stützt sich in ihrer Arbeit auf 82 Fälle von Skd. und 46 Fälle von L. p., die sie aus der Literatur sammeln konnte. Eingerechnet sind dabei 14 Fälle (8 Skd. und 6. L. p.) aus der *Breslauer* Hautklinik, die sie gleichzeitig zusammenstellt. Ihre Untersuchung ergibt, daß die Pirquetsche Reaktion beim *L. p.* in fast $^3/_4$ aller Fälle (73%) *negativ* ausfällt, trotzdem sie meistens mehrfach angestellt wurde. 18% reagierten sofort positiv, 9% erst nach wiederholter Impfung. Bei den *Intradermo*reaktionen erwiesen sich (1 : 5000) 8 Fälle = 80% der untersuchten) als vollkommen negativ, 1 = 10% als ausgesprochen positiv, 1 = 10% als unvollkommen positiv. Bei Anwendung einer stärkeren Konzentration (1 : 1000) erhält man im allgemeinen bei der ersten Impfung keine positiven Resultate. Ein Fall reagierte auf 1 : 1000 erst schwach positiv, dann garnicht mehr. Bei der Prüfung der Tuberkulinempfindlichkeit mit *subkutaner* Injektion von Tuberkulin ergibt sich folgendes: vollkommen negativ sind 57%, davon ist über die Hälfte mit 5—10 mg untersucht. Positive Reaktionen finden sich bei 22%, allerdings meist sehr wenig ausgesprochen. Geringe Temperatursteigerungen werden als schwache Allgemeinreaktionen aufgefaßt. Herdreaktionen sind selten. 13% mit Tuberkulinunempfindlichkeit zu Beginn zeigten, wenn auch nur schwache Allgemeinreaktion mit hohen Dosen. Bei 8% konnte sogar eine schwache Herdreaktion hervorgerufen werden. Die anfangs bestehende, allerdings schwache Reaktionsfähigkeit, erlosch bei 8%.

Für das Skd. ergeben sich folgende Zahlen: *Pirquet*: positiv 32% von 37 Fällen, negativ 62%, unvollkommen positiv 6%. *Intradermo*: positiv 37% von 12 Fällen, negativ 63%. Bei Anwendung stärkerer Konzentrationen als 1 : 5000 bleiben nicht reagierende Pat. negativ oder werden erst nach mehrfacher Anwendung hoher Konzentrationen schwach positiv. *Subkutan*: negativ 43%. Herdreaktionen sind selten, aber häufiger als beim Lupus pernio.

Loewy vergleicht dann die *Tuberkulinempfindlichkeit der Fälle von L. p. und Skd., bei denen außerdem eine im allgemeinen als sicher tuberkulös angesehene Affektion vorhanden war, mit denen, bei welchen eine solche nicht nachzuweisen war.* Dabei ergibt sich:

	bei *Lupus pernio*	bei *Pernio m.* ? *Tbc.*	bei *Pernio* + *Tbc.*
Pirquet	67% negativ	67% negativ	67% negativ
Mantoux: Tuberkulöse reagierten etwas mehr als die anderen (wenig untersuchte Fälle).			
Subcutan:	40% negativ	60% negativ	50% negativ
	10% positiv	20% positiv	33% positiv
	50% negativ, dann positiv	20% unvollk. +	17% unvollk. +

	bei *Sarkoid*	bei *Sarkoid* m. ?*Tbc.*	bei *Sarkoid* + *Tbc.*
Pirquet	50% negativ	83% negativ	67% negativ
	40% positiv		17% positiv
	10% unvollk. +	17% unvollk. +	16% unvollk. +
Mantoux	40% negativ	40% negativ	25% negativ,
	20% positiv	20% positiv	50% schwach +
	40% unvollk. +	40% unvollk. +	25% erst negativ, dann positiv.
Subcutan	50% negativ	33% negativ	20% negativ
	19% positiv	17% positiv	50% positiv
	31% unvollk. +	50% unvollk. +	30% unvollk. +

Loewy kommt auf Grund dieser Daten zu der Schlußfolgerung, daß „*die anscheinend von Tbc. freien Fälle von L. p. und Skd. keine nennenswerte größere Tuberkulin-Resistenz aufweisen, als sicher tuberkulöse, sodaß man nicht berechtigt ist, wegen der Unempfindlichkeit auf Tuberkulin die tuberkulöse Ätiologie dieser beiden Krankheiten abzulehnen.*“

Da durch die ziemlich zahlreichen Publikationen der letzten Jahre mein Material fast doppelt so groß ist als das von *Loewy* untersuchte und neuerdings die mit der intradermalen Methode geprüften Fälle zahlreicher geworden sind, so habe ich das Material auch von diesem Gesichtspunkte aus durchgesehen und festgestellt:

Es sind geprüft mit Tuberkulin	beim *Pernio*		*Sarkoid*
nach *Moro*	0 Fälle positiv	(9 Fälle)	0 positiv
(4 Fälle)	4 = 100% negativ		9 = 100% negativ
Pirquet	3 positiv. = 18%	(48 Fälle)	17 positiv = 31%
(17 Fälle)	14 negativ = 82%		31 negativ = 69%
Mantoux ((1 : 5000)	1 positiv = 10%	(20 Fälle)	3 positiv = 15%
(10 Fälle)	9 negativ = 90%		17 negativ = 85%

Geht man zu stärkeren Konzentrationen über als 1 : 5000, so erhält man:

Pernio	Sarkoid
3 positiv = 30% aller Fälle	9 positiv = 45% aller Fälle
7 negativ = 70%	11 negativ = 55%

Obwohl die sich im einzelnen ergebenden Zahlen noch sehr klein sind, glaube ich doch noch folgende Übersicht bringen zu dürfen; von den untersuchten Fällen:

Konzentration von	von *Pernio* (10)		von *Sarkoid* (20) waren bei einer	
1 : 5000	+ 1	— 2	+ 3	— 3
1 : 1000	+ 2	— 2	+ 2	— 5
1 : 500	+ 0	— 1	+ 2	— 0
1 : 100	+ 0	— 0	+ 1	— 0
1 : 50	+ 0	— 0	— 1	— 0
unbekannt	+ 0	— 2	+ 0	— 3

subcutan	7 positiv = 25%	(62 Fälle)	25 positiv = 40%
(29 Fälle)	22 negativ = 75%		37 negativ = 60%

Von den 7 positiven L. p.-Fällen zeigten 6 eine Allgemeinreaktion, 3 eine Herdreaktion und 1 eine Lokalreaktion. Alle drei Reaktionsweisen waren nur in einem Fall positiv, in 2 Fällen bestanden Allgemein- und Herdreaktion gleich-zeitig.

Bei den 25 positiv reagierenden Skd.-Fällen trat 22 mal eine Allgemeinreaktion auf, 10 mal eine Herdreaktion und 2 mal eine lokale. Alle drei gleichzeitig kamen

in keinem Fall vor, Herd- und Allgemeinreaktion nebeneinander 8 mal, Herd- und Lokalreaktion 1 mal.

Wenn man die Stärke (in mg) der subcutan applizierten Tuberkulinmenge berücksichtigt, so ergibt sich: beim *L. p.* ist die Allgemeinreaktion als positiv angegeben: 2 mal nach 1 mg, je 1 mal nach 2,5 und 15 mg, und einmal ohne Dosenangabe. Die Herdreaktion war je 1 mal positiv nach 1,5 und 6 mg. Die einzige positive lokale Reaktion wurde nach 1 mg festgestellt. Als negativ wurde die subcutane Reaktion gebucht 1 mal nach 0,2 mg, 2 mal nach 1 mg, 3 mal nach 3 mg, 3 mal nach 5 mg, 5 mal nach 10 mg und 3 mal nach 15 mg. 5 mal ist keine Dosis angegeben.

Beim *Skd.* ist die Allgemeinreaktion positiv 2 mal nach 0,2 mg, ebenso oft nach 0,5 mg, 4 mal nach 1 mg, 2 mal nach 2 mg, 3 mal nach 3 mg, 2 mal nach 5 mg, ebenso oft nach 10 mg, je 1 mal nach 12, 20, 38 und 50 mg. Keine Angabe in einem Fall. Für die positiven Herdreaktionen ergeben sich folgende Zahlen: 1 mal nach 0,1 mg, 2 mal nach 0,5 mg, 1 mal nach 0,6 mg, 2 mal nach 1 mg, je 1 mal nach 2,3 und 5 mg. 1 mal keine Angabe. Die einzige Lokalreaktion entstand nach 1 mg.

Das angeführte Zahlenmaterial von *Loewy* und *mir* läßt aufs deutlichste die große Zahl der Fälle mit *Tuberkulinunempfindlichkeit* beim Skd. und L. p. erkennen. Ohne bei dem noch immer zu kleinen Material zu weitgehende Schlüsse ziehen zu wollen, glaube ich feststellen zu können, daß *sie um so seltener ist, je feiner die angewandte cutane Prüfungsmethode ist.* Negative Reaktionen beim L. p. finden sich *Moro* 100%, *Pirquet* 82%, Intradermo 70%, (nach *Loewy* Pirquet 73%, Intradermo 82%). Die entsprechenden Zahlen für das Skd. lauten: *Moro* 100%, *Pirquet* 69%, *Intradermo* 55% (nach *Loewy* Pirquet 62%, Intradermo 63%). Wenn hierbei die Zahlen *Loewys* mit den meinen nicht in Einklang stehen, so ist zu berücksichtigen, daß die gewöhnlich zur Intradermo-Reaktion benutzte Konzentration 1:5000 ist. Zähle ich in meiner Statistik die bei 1:5000 negativ reagierenden Fälle, die erst bei stärkeren Konzentrationen positive Reaktionen zeigten (wohl fast ausschließlich Fälle unserer Klinik), zu den negativen, so erhalte auch ich bei L. p. 90% und bei Skd. 85% negative Reaktion bei intradermaler Prüfung.

Darin stimmen die Ergebnisse *Loewys* aber vollkommen mit den meinen überein, daß der Prozentsatz der negativen Reaktionen bei jeder Prüfungsmethode erheblich höher beim L. p. als beim Skd. ist. Auf diese Tatsache werde ich weiter unten noch einmal zurückkommen. Es ist schon auffallend, daß nach *Loewy* die L. p.- und Skd.-Kranken, die gleichzeitig an einer sicher nachweisbaren Tuberkulose leiden, keine nennenswert größere Empfindlichkeit dem Tuberkulin gegenüber zeigen als die anscheinend von Tuberkulose freien Fälle. Dazu kommt noch, daß die Tuberkulinprüfung bei einer Reihe beliebig ausgewählter Menschen nur einen Bruchteil dieses Prozentsatzes ergibt. All das deutet darauf hin, daß L. p.- und Skd.-Kranke in einer besonderen Weise auf Tuberkulin bezw. auf das tbc. Antigen reagieren. Nach den vorliegenden

Befunden muß man, glaube ich, folgende drei Möglichkeiten in Betracht ziehen. 1. Ein Patient mit einer bereits bestehenden gewöhnlichen Tuberkuloseform erwirbt diese besondere Reaktionsform erst nachträglich: Auftreten eines Skd. oder L. p. bei bestehender oder vorausgegangener Tuberkulose. 2. Die besondere Reaktionsform ist nur der Haut bezw. Subcutis eigen, so daß neben einem Skd. oder L. p. der Haut eine typische Tuberkulose eines anderen Organs auftreten kann. 3. Sie besteht im gesamten Organismus, so daß die Krankheitserscheinungen an allen befallenen Organen die typische Struktur des Skd. oder L. p. zeigen.

Die auffallend häufige Tuberkulinunempfindlichkeit beim Skd. und L. p. hat *Jadassohn* zur Aufstellung seiner Hypothese geführt. Auf der Suche für eine Erklärung für die „spezifische Anergie“ *Jadassohns* habe ich im Jahre 1921 die Wirkung des Serums von Skd.- und L. p.-Kranken auf Tuberkulin untersucht und die dabei gewonnenen Ergebnisse im Archiv für Dermatologie mitgeteilt. Es gelang mir damals festzustellen, daß das Serum von Skd.- und L. p.-Patienten Stoffe enthält, die die Wirkung des Tuberkulins auf die Haut Tuberkulöser deutlich beeinflussen. Das Serum von 2 L. p.-Kranken schwächte die Tuberkulinwirkung ab, das Serum von 3 Skd.-Patienten verstärkte sie. Bei der Kleinheit des Materials mußte ich damals verzichten, irgendwelche Schlußfolgerungen zu ziehen. Ich hob aber das auffallende Resultat hervor, daß bei 2 Krankheiten, die beide der tuberkulösen Ätiologie zum mindesten verdächtig erscheinen und sich beide durch relative bis absolute Tuberkulinunempfindlichkeit auszeichnen, das Serum Stoffe enthält, die bei der einen die Tuberkulinwirkung aufheben (Antikutine), bei der andern steigern (Prokutine). *Ich habe inzwischen die Untersuchungen an weiteren Fällen durchführen können.*

Protokolle (stark verkürzt):

	Sarkoid												Pernio					
	I			II			III			IV			V			VI		
	Ei.			Ri.			Me.			Si.			M.			A.		
Serum verimpft auf Lupuskr.	11			18			15			10			10			12		
Die Wirkung d. Serums auf A. T.	1%	5%	10%	1/2%	1%	5%	1%	5%	10%	1%	5%	10%	1/2%	1%	5%	1/2%	1%	5%
war abschwächend . . .	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	2	7	5	0	0	0
verstärkend	5	8	7	11	12	12	3	6	12	2	0	0	0	0	0	2	2	10
der des Normalserums[1]) gleich	2	3	4	0	0	0	1	8	3	6	9	9	0	2	5	2	4	2
alle Reaktionen überhaupt negativ	4	0	0	2	1	1	11	1	0	2	1	1	8	1	0	8	6	0

Positive Reaktionen überhaupt wurden erzielt mit 1/2% A. T. + S. S. bezw. P. S. II 11, V 1, VI 4; 1/2% A. T. + Normalserum: II 2, V 2, VI 4; 1% A. T. + S. S. bezw. P. S.: I 7, 11, 12, III 5, IV 8, V 5, VI 6; 1% A. T. + N. S.: I 6, II 7, III 2, IV 7, V 9, VI 6; 5% A. T. + S. S. bezw. P. S. I 11, II 12, III 14, IV 9,

[1]) Normalserum, d. h. Serum von klinisch nicht tbc., gegen Tuberkulin unempfindlichen Pat.

V 10, VI 12; 5% A. T. + N. S.: I 11, II, 10, III 13, IV 9, V 10, VI 12; 10% A. T. + S. S. bezw. P. S.: I 11, III 15, IV 9; 10% A. T. + N. S.: I 11, III 14. IV 9.

Es ist also von mir bisher im ganzen bei 7 Fällen von Skd. und bei 4 Fällen von L. p. die Wirkung ihres Serums auf Tuberkulin untersucht worden. Von den 7 Skd.-Fällen verstärkte das Serum bei 6 die Tuberkulinwirkung auf der Haut Allergischer, während in einem Falle das Serum sich von dem als Kontrolle benutzten Serum eines Anergischen so gut wie nicht unterschied (IV). Die Seren der L. p.-Kranken bewirkten in 3 Fällen eine Abschwächung der Tuberkulinreaktion, in einem eine Verstärkung (VI). Es konnte jetzt kaum noch zweifelhaft sein, daß es sich dabei um spezifische Stoffe im Serum von Kranken mit Skd. oder L. p. handelte. Wichtig war es festzustellen, ob das Vorhandensein von verstärkenden Stoffen im Skd.-Serum und von abschwächenden im L. p.-Serum auf einem prinzipiellen Unterschiede beruhte. Das einzige abweichende Ergebnis bei einem L. p., bei dem sich im Serum verstärkende Substanzen nachweisen ließen, hätte in einer irrigen — ja manchmal recht subjektiven! — Rubrizierung des Falles begründet sein können. Zusammen mit *Werner Jadassohn* konnte ich aber nachweisen, daß sowohl im Serum des Skd.- als auch L. p.-Kranken stets beide Stoffe, die verstärkenden (Prokutine nach *Fellner*) und die abschwächenden (Antikutine nach *Pickert* und *Löwenstein*) enthalten sind. Alle diese Untersuchungen waren nach der von *Pickert* und *Löwenstein* angegebenen cutanen Methode ausgeführt worden. Da die Prokutine als thermostabil, die Antikutine als nur im aktiven Serum wirksam nachgewiesen werden konnten, mußte die vergleichende Untersuchung von aktivem Skd.- bezw. L. p.-Serum mit inaktivem in der Wirkung auf die Tuberkulinreaktion zeigen, ob beide Stoffe nebeneinander im Serum vorkommen, trotzdem bei der Untersuchung mit aktivem Serum nur der eine in seiner Wirkung wahrnehmbar wird. Der stärkere Ausfall der mit inaktivem Serum-AT.-Gemischen erzeugten Tuberkulinreaktionen gegenüber den mit demselben, aber aktiven Serum + AT. bewirkten, beweist das gleichzeitige Nebeneinanderbestehen der verstärkenden und abschwächenden Substanzen im Serum. Aus ihrem quantitativen Verhältnis zueinander und dem Allergiezustand des Testpatienten, sowie der Zeit der Ablesung nach der Impfung resultiert die Reaktionsstärke. Da diese Untersuchungsergebnisse bereits in der Arbeit von *Werner Jadassohn* und *mir* ausführlich besprochen sind, erübrigt es sich näher auf sie einzugehen. Hervorgehoben sei nur noch, daß die verstärkenden Stoffe und die abschwächenden nicht als einfache Antagonisten aufgefaßt werden dürfen, da die ersteren eine Überführung des an sich ungiftigen Tuberkulins in das giftige Tuberkulopyrin bewirken, die Antikutine dagegen die Entgiftung des Tuberkulopyrins herbeiführen.

Durch den Nachweis des gleichzeitigen Bestehens von Prokutinen und Antikutinen im Serum ist das (worauf ich schon am Schluß meiner ersten Publikation hinwies) *anscheinend entgegengesetzte Verhalten zweier so nahe verwandter Krankheiten erklärt.* A priori kann man daher annehmen, daß das Skd.- und L. p.-Serum, verglichen mit einem sogenannten Normalserum, sowohl stärkere, als auch schwächere oder gleiche Reaktionen durch seine Mischung mit A. T. bewirken kann. Weshalb, wie es scheint, beim Skd. meistens mit der aktiven Methode Prokutine nachzuweisen sind, beim L. p. dagegen Antikutine, möchte ich erst später besprechen.

Wenn auch die mitgeteilten Versuchsergebnisse kaum anders zu deuten sind, als daß es sich bei beiden Substanzen in ihrer Wirkung auf Tuberkulin um solche spezifischer Natur handelt — auf die gegen die spezifische Natur der Antikutine (*Pickert* und *Löwenstein*) geltend gemachten Einwände bin ich bereits in meiner ersten Veröffentlichung kurz eingegangen — so schien es doch notwendig, genau mit der von mir angewandten Technik *die Pro- und Antikutine bei* als solchen *allgemein anerkannten Formen der Tuberkulose nachzuweisen.* Es lag sehr nahe, Tuberkuloseformen zu untersuchen, die sich cutanen Tuberkulinproben gegenüber ähnlich verhalten wie die beiden hier besprochenen Krankheiten. Sehr viel Berührungspunkte mit ihnen hat der *Lupus miliaris faciei.* Bei dieser Krankheit ist die tuberkulöse Ätiologie merkwürdigerweise kaum diskutiert worden, obwohl auch bei ihr viele Tierversuche und Untersuchungen auf Bacillen negative Resultate ergaben. Auch beim Lupus miliaris ist häufig eine geringe oder ganz fehlende Tuberkulinempfindlichkeit festzustellen.

Hierauf haben *Lewandowsky* im Lubarsch-Ostertag 1912 und *Jadassohn* in seinem Wiener Tuberkulid-Referat 1913 aufmerksam gemacht. *Jadassohn* gibt in seinen Anmerkungen dazu (S. 74) eine Übersicht über die bis 1914 veröffentlichten Fälle in ihrem Verhalten gegenüber Tuberkulin. Spätere Mitteilungen über Fälle von Lupus miliaris bestätigen diesen Befund. Ohne den Anspruch auf Vollständigkeit machen zu wollen, führe ich noch folgende Fälle an: *Jadassohn* (Schweiz. Derm. Vereinigung 22. VII. 1917): 6 Fälle, Moro (lokal) 2 mal negativ, 4 mal nicht untersucht, *Pirquet* 6 mal negativ, *Intradermo* 1 mal erst bei 1 : 100 positiv, 2 mal fast negativ, 2 mal schwach positiv (bei einem erst nach 2 Tagen). Beim 6. Fall ist nur subcutan geprüft, mehrere Injektionen bis zu 5 mg negativ. *Sachs:* 1 Fall. 1 mg subcutan negativ, 5 mg bewirken nur geringe Stich- und Allgemeinreaktion. *Saalfeld:* 1 Fall mit negativem Pirquet und negativer Intradermoreaktion. Ferner 1 Fall *unserer Klinik,* ebenfalls mit negativem Pirquet und Intradermo 1 : 5000 und 1 : 1000. Bei einem Fall von *Tanimura* (positiver Tbc.-Befund) ist nur angegeben, daß auf A. T. eine Herdreaktion aufgetreten ist; bei einem weiteren Fall von *Tanimura* waren Pirquet und subcutane A. T.-Reaktionen negativ, ein Fall von *Sawada* zeigte positive Tuberkulinreaktionen. Von den von *Kumer* veröffentlichten 6 Fällen finden sich bei 5 Angaben über den Ausfall der Tuberkulinreaktionen: I. *Pirquet:* stark positiv, 0,01 mg A. T. i. d. stark positiv. Leichte Herdreaktion: II.: *Moro:* negativ, *Pirquet:* negativ, 0,0001 A. T. i. d. schwach

positiv, 0,0001 A. T. subcutan: positive Stichreaktion, keine Herd- und Allgemeinreaktion. IV.: 0,001 A. T. subkutan: höchste Temperatur 37,6, sonst o. B. V.: 0,0001 A. T. subcutan: keine Herd-, Allgemein- oder Stichreaktion. VI.: 0,00005 A. T. subcutan: negativ.

Da mir nur ein Fall von Lupus miliaris zur Untersuchung zur Verfügung stand, nahm ich noch einige Fälle *anderer Formen* der Tbc. hinzu, bei denen der *negative Ausfall* der *Tuberkulinreaktion* bei gutem Allgemeinbefinden des Patienten und Gutartigkeit des Krankheitsverlaufes das Bestehen einer spezifischen (positiven) Anergie vermuten ließ. Es wurden untersucht 1 Fall einer *Weichteil-Tbc.* der Finger und 1 Fall einer *multiplen colliquativen Tbc.* bei einem Erwachsenen.

Protokolle:

	I *Lupus miliaris*			II *Weichteil-tuberkulose*			III *Multiple coll. Tuberkulose* a			III b[1])		
Die Wirkung des Serums auf A.-T. . .	1%	5%	10%	1/2%	1%	5%	1/2%	1%	5%	1%	5%	10%
war abschwächend	0	0	0	0	2	0	1	0	0	4	4	1
verstärkend	2	6	6	2	5	5	0	0	5	1	2	2
der des Normalserums gleich . .	2	0	1	1	1	8	0	8	1	1	2	5
alle Reaktionen überhaupt negativ	8	1	0	5	0	0	5	8	0	2	0	0
Serum verimpft auf Lupuskranke . .	7			8			6			8		

Positive Reaktionen überhaupt wurden erzielt mit 1/2% A. T. + Tuberkulose-S. II 3, IIIa 1; 1/2% A. T. + Normalserum: II 2, IIIa 1; 1% A. T. + T. S.: I, 4, II 8, IIIa 3, IIIb 4; 1% A. T. + N. S. I 4, II 5, IIIa 3, IIIb 6; 5% A. T. + T. S.: I 6, II 8, IIIa 6, IIIb 7; 5% A. T. + N. S.: 1 6, II 8, IIIa 6, IIIb 8; 10% A. T. + T. S.: I 7, IIIb 8,; 10% A. T. + N. S.: I 6, IIIb 8.

Es ist also gelungen, bei einem Patienten mit Lupus miliaris — einer Krankheitsform, bei der in der Mehrzahl der Fälle eine positive Anergie gefunden wird —, sowie bei zwei anderen Fällen (Weichteiltuberkulose und multiple colliquative Tuberkulose bei einem Erwachsenen) mit positiver Anergie durch vergleichende cutane Applikation von aktivem Serum + Tuberkulin mit einem Normalserum + Tuberkulin die gleichen die Tuberkulinwirkung verstärkenden bzw. die sie abschwächenden Stoffe nachzuweisen wie im Serum von Skd.- und L. p.-Kranken. Durch Vergleich des aktiven Serums + Tuberkulin mit inaktivem Serum + Tuberkulin wurde auch bei diesen *drei Fällen der Beweis erbracht*, daß *gleichzeitig Pro- und Antikutine im Serum* vorhanden waren. Besonders hervorzuheben ist der Fall von multipler colliquativer Tuberkulose bei einem Erwachsenen, der bei 2, ein Vierteljahr auseinanderliegenden, Untersuchungen derart reagierte, daß einmal die Tuberkulinwirkung meistens verstärkt, das andere Mal dagegen öfters abgeschwächt wurde. 4 andere Fälle (3 Skd. und 1 L. p.), die in größeren Zeitabständen wiederholt serologisch untersucht wurden,

[1]) Ein Vierteljahr später untersucht.

ergaben immer ein gleichsinniges Resultat. Das verschiedene Verhalten des Serums im obengenannten Fall steht im Einklang mit dem manchmal beobachteten zeitlich verschiedenen Ausfall der Tuberkulinreaktionen.

Mit der feineren intradermalen Methode und einer größeren Tuberkulinverdünnung (1: 20 000) konnte *Werner Jadassohn* die gleichen Stoffe bei *aktiver Lungentuberkulose* nachweisen (siehe *Werner Jadassohn* und *Martenstein*). Damit dürfte der oben geforderte *Beweis* einwandfrei erbracht sein, so daß kein Zweifel mehr bestehen kann, daß, trotz der meistens bestehenden Tuberkulinunempfindlichkeit, im Serum der Skd.- und L. p.-Kranken Stoffe vorhanden sind, die mit den bei der Tuberkulose festgestellten Prokutinen (*Fellner* in der Haut, *Martenstein* im Serum) und Antikutinen (*Pickert* und *Löwenstein* im Serum) identisch sind.

Epikrise.

Faßt man die im vorstehenden wiedergegebenen Tatsachen zusammen, so glaube ich, daß man die Frage der Ätiologie des Skd. und L. p. als zum großen Teil geklärt betrachten kann, und zwar in dem Sinne, daß beide Krankheiten *besondere Formen der Reaktion auf die tuberkulöse Infektion* sind. Sowohl Skd. als auch L. p.-Kranke enthalten in ihrem *Serum tuberkulinspezifische Stoffe*, Prokutine und Antikutine, wie sie bei mehreren anderen allgemein als solche anerkannten Formen der Tuberkulose nachgewiesen werden konnten. Die mangelnde oder fehlende Empfindlichkeit auf Tuberkulin spricht also nicht gegen eine tuberkulöse Ätiologie, sondern dafür, daß sich diese Krankheiten bei Menschen in einem besonderen Allergie-Stadium finden, eben der spezifischen (positiven) Anergie — eine Annahme, die durch die auffallende Tuberkulinunempfindlichkeit an sich und dann durch die Tatsache nahegelegt wurde, daß Skd.- und L. p.-Kranke, die anscheinend *sonst* frei von Tuberkulose waren, keine nennenswert größere Tuberkulinresistenz aufwiesen, als solche mit einer anscheinend sicheren sonstigen Tuberkulose (*Loewy*). Die Zahl der Fälle, in denen auf irgendeine Weise der Bacillennachweis geglückt ist, hat im Laufe der letzten Jahre zugenommen (s. o. S. 83). Dazu kommt, daß die durch beide Krankheiten in den verschiedenen Organen: Lungen, drüsigen Organen, Knochen, Schleimhäute, Augen, gesetzten Veränderungen denen entsprechen, die durch den Tuberkelbacillus verursacht werden können. Die Seltenheit der positiven Tuberkelbacillenbefunde und die immerhin eigenartige histologische Struktur ist wohl auf den besonderen Allergiezustand des Krankheitsträgers zurückzuführen. Während eine Ablehnung der tuberkulösen Ätiologie eine einigermaßen befriedigende Erklärung der eben angeführten Tatsachen nicht ermöglichen würde, lassen sich nach meiner Ansicht mit ihrer Annahme alle durch die beiden Krank-

heiten bewirkten Symptome zwanglos erklären. Die Deutung der mangelnden oder fehlenden Tuberkulinempfindlichkeit als Argument gegen die Tbc. muß auf Grund des Nachweises der Prokutine und Antikutine im Serum abgelehnt werden.

Hier möchte ich noch bemerken, daß auch die von *Naegeli* versuchte Erklärung, deren Mitteilung wir *Rischin* verdanken, m. E. nicht aufrechterhalten werden kann. *Naegeli* war der Ansicht, daß das refraktäre Verhalten gegen Tuberkulin als Folge eines Komplementverbrauches aufgefaßt werden könne. Danach müßten also Skd.- bezw. L. p.-Antigen und Skd.- bzw. L. p.-Antikörper bei ihrer gegenseitigen Einwirkung das Komplement verbrauchen, so daß gleichzeitig Tuberkulöse auch bei Anwesenheit von Tbc.-Antikörpern nicht auf das einverleibte Antigen (Tuberkulin) mit spezifischen tuberkulösen Reaktionen reagieren können. Gegen diese Auffassung *Naegelis* spricht einmal die Tatsache, daß es bei einer ganzen Reihe unserer Skd.- und L. p.-Kranken mit negativen Tuberkulinreaktionen gelungen ist, im Blutserum Komplement nachzuweisen (5 Fälle, davon 4 Sarkoide, 1 Pernio). Weiter wurde Komplement im Serum von je einem Fall von Weichteiltuberkulose und Lupus vulgaris festgestellt, die negative Tuberkulinreaktionen zeigten. Andererseits konnte konstatiert werden, daß Menschen mit stark positiven Tuberkulinreaktionen (Pirquet und Intradermo) kein nachweisbares Komplement im Blut zu haben brauchen (5 Fälle: 2 Lupus vulgaris, 3 Lues).

Nicht in Einklang mit *Naegelis* Hypothese scheinen mir auch die Versuche von *Schenk* und *Bauer* zu stehen, die feststellen konnten, daß ein hochgradig tuberkulöses Meerschweinchen während der Tuberkulinreaktion kein Komplement verliert (*Schenk*), daß Tuberkulininjektionen bei tuberkulösen Meerschweinchen Reaktionen auslösen, die im Verhalten der Temperatur der Eiweißanaphylaxie bei diesen Tieren ähneln, sich aber — neben anderem — dadurch von dieser unterscheiden, daß der Komplementschwund fehlt (*J. Bauer*).

Bei der *Trichophytie* konnte ich nachweisen, daß bei der Einwirkung von Trichophytonpilzen auf den „spezifischen Körper“, als deren Produkt die Substanz anzusehen ist, die die spezifischen Überempfindlichkeitserscheinungen auslöst, das *Vorhandensein von Komplement unwesentlich* ist. *Werner Jadassohn* fand, daß auch zur Entstehung der die spezifische *Tuberkulinreaktion verursachenden Substanz kein Komplement notwendig* ist.

Welchen Einfluß die Anwesenheit von spezifischen verstärkenden und abschwächenden Substanzen im Serum auf den Ausfall der Tuberkulinreaktion haben können, ist theoretisch in der Arbeit von *Werner Jadassohn* und *mir* dargestellt worden; ich brauche also auf Einzelheiten hier nicht mehr einzugehen. Es ist einleuchtend, daß in solchen Fällen, in denen im aktiven Serum nur Antikutine nachzuweisen sind, was in den meisten Perniofällen der Fall war, die Hautreaktionen negativ aus-

fallen können. Das aus dem an sich ungiftigen Tuberkulin gebildete giftige Tuberkulopyrin — das eben die wahrnehmbare Reaktion bewirkt — wird durch die reichlich vorhandene abschwächende Substanz sehr rasch wieder entgiftet, so daß eine sichtbare Reaktion überhaupt nicht auftritt. Wie kommt es aber, daß auch die Fälle, in denen die Prüfung des Serums[1]) das Vorhandensein von verstärkenden Substanzen (mit der aktiven Methode) ergibt, negative Tuberkulinreaktionen haben können? Hier müßten verstärkte, frühzeitig auftretende und schneller ablaufende Reaktionen vermutet werden. Trotzdem zeigen auch diese Fälle in der Mehrzahl negative Tuberkulinreaktionen.

Die Sonderstellung der Haut bei Immunisierungsvorgängen ist bei der *Trichophytie* (*Bloch*, *Martenstein*), der *Sporotrichose* (*Max Jessner*) und dem *Milzbrand* (*Besredka*) bewiesen, wie ich in meiner Arbeit mit *Schapiro* auf Grund der experimentellen Tatsachen ausgeführt habe; für die Tbc. schien sie uns zum mindestens sehr erwägenswert (*Fellner*, *Martenstein*, *Werner Jadassohn* und *Martenstein*, *Martenstein* und *Schapiro*). Bedenkt man, daß bei Skd.- und L. p.-Kranken — ebenso natürlich auch bei den anderen Tbc.-Formen mit ähnlichen Allergieverhältnissen — die Haut sich im Zustande einer mehr oder minder vollkommenen positiven Anergie befindet, wie es ja der Ausfall der Tuberkulinreaktionen beweist, und nimmt man an, daß das Serum — evtl. die anderen Organe — diesen Allergiegrad noch nicht erreicht haben, so kommt man zu der Möglichkeit einer Erklärung. Beim L. p. und allen Tbc. mit negativer Tuberkulinreaktion, bei denen sich im Serum mit der aktiven Methode Antikutine nachweisen lassen, besteht annähernd der gleiche Reaktivitätszustand in Haut und Serum, beim Skd. und anderen Tbc. mit negativen Reaktionen, in deren Serum auf die gleiche Weise Prokutine nachgewiesen werden, ist die Umwandlung der positiven Allergie in die positive Anergie in der Haut bereits vor sich gegangen, während dies im Serum noch nicht der Fall ist. Danach müßte man in der Haut die wesentlichste Bildungsstätte der Prokutine und Antikutine sehen, von der aus diese an das Serum abgegeben würden. Je nach dem Modus der Infektion, der Infektionsstärke, der Disposition des Infektionsträgers und der Eigenart des Infektionserregers sind die verstärkenden Substanzen und die abschwächenden in der Haut allein vorhanden, oder werden in wechselnder Menge an das Serum abgegeben. Wir hätten dann ähnliche Differenzen wie bei den komplementbindenden Substanzen bei der oberflächlichen und tiefen Trichophytie (*Mailer*, *Pecori*, *Blumenthal* und *v. Haupt*, *Nathan*, *Schreus* und *Goehl* u. a.). Nach den bisherigen Befunden wären also Skd. und L. p. Tuberkulosen bei In-

[1]) Um eine einfachere Ausdrucksweise zu ermöglichen, spreche ich im folgenden von einer „Allergie" des Serums. Diese Bezeichnung ist natürlich unlogisch, gemeint ist damit der Gehalt eines Serums an Pro- und Antikutinen.

dividuen mit absonderlich ausgeprägter Allergie, die aber beim L. p. bereits mehr im Sinne der positiven Anergie gesteigert ist. Damit würde sehr gut die oben angeführte Tatsache übereinstimmen, daß sowohl bei *Loewy* als bei meinen Untersuchungen der Prozentsatz der negativen Reaktionen auf Tuberkulin stets erheblich höher beim L. p. als beim Skd. ist, und zwar unabhängig von der zur Prüfung gewählten Untersuchungsmethode (vgl. S. 85/86).

In den besonderen Allergieverhältnissen kann auch der meist negative Befund von Tuberkelbacillen in Schnitten und in den befallenen Organen oder ihren Absonderungen begründet sein, ebenso wie der fast immer negative Ausfall der Tierversuche. Es muß aber hervorgehoben werden, daß die Wirkung der nachgewiesenen Prokutine und Antikutine bisher nur auf Tuberkulin geprüft worden ist. In welcher Weise sie mit dem Erreger selbst, den Tuberkelbacillen, reagieren, ist uns unbekannt. Nimmt man hypothetisch an, daß sie auf diesen eine analoge Wirkung wie auf Tuberkulin entfalten, so könnte man sich vorstellen, daß die Prokutine eine schnellere Freimachung der die Reaktion — also die Krankheitserscheinungen — bewirkenden Substanzen herbeiführt, die Antikutine diejenige Wirkung dieser Substanzen im Organismus, welche bei den gewöhnlichen Formen der Tuberkulose eintritt, unmöglich machen und eben deswegen zu klinischen und histologischen Krankheitsbildern führen, die uns als Skd. oder L. p. imponieren. Dabei müßten durch den besonderen Allergiegrad die Bacillen (siehe Befunde von *Kyrle*) frühzeitig so verändert werden, daß sie weder mit unseren gewöhnlichen färberischen noch mit den kulturellen Methoden nachweisbar sind und ihre Virulenz verlieren bzw. auch absterben. Für diese Hypothese spricht einmal, daß auch beim Lupus miliaris, der ja analoge Allergieverhältnisse zeigt, selten Tuberkelbacillen nachgewiesen werden können, weiter die Befunde von *Kyrle* und *Ruete*, die Bacillen zahlreich in nur wenige Tage alten Herden nachweisen konnten, nicht aber in älteren Herden, schließlich der sehr langsame Verlauf in den positiv ausgefallenen Tierversuchen. Der protahierte Verlauf der Tbc. (der außerordentlich spät nach der Infektion erfolgte Tod des geimpften Tieres) ist gegen die Zuverlässigkeit des *Kyrle*schen Versuches angeführt worden. Dieser Einwand ist schon darum nicht berechtigt, weil ein so langsamer Verlauf auch bei der durch Infektion mit Material von Lupus vulgaris erzeugten Meerschweinchen-Tbc. keineswegs selten ist (so z. B. die aus der hiesigen Klinik stammenden Versuche von *Burchardi*). Beim Skd. und L. p. ist es — gerade bei Berücksichtigung der Allergieverhältnisse — leicht verständlich, wenn die Tierversuche entweder ganz negativ (Verminderung der Virulenz bis zur Avirulenz? vollständige Abtötung der Bacillen?) oder so langsam verlaufen wie bei *Kyrle* und *Schaumann* (Tod erst nach 15 Monaten).

Natürlich wird man besonders frische Fälle mit weit größerer Aussicht auf Erfolg untersuchen können, und jeder positive Fall sollte dazu benutzt werden, den einwandfreien Nachweis, daß es sich um Tuberkelbacillen handelt, exakt zu führen, wie dies für die Lunge durch *Schaumann* geschehen ist. Dies ist schon deshalb von Bedeutung, weil *Schaumann*, der den Typus *bovinus* fand, an die Möglichkeit denkt, daß der bovine Typus immer als Erreger des Skd. und L. p. in Betracht kommen könnte.

Ohne diese Ansicht *Schaumanns* von vornherein ablehnen zu wollen, glaube ich doch einige Bemerkungen zu den von ihm zur Bekräftigung seiner Anschauung angeführten nachfolgenden Punkten hinzufügen zu müssen. *Gutartigkeit*: Bei unseren Lupus vulg.-Fällen, in denen von *Kirchner* der Typus des Erregers festgestellt wurde (8 T. h., 6 T. b.) ist ein irgendwie auffallender Unterschied in der Schwere und Heiltendenz bei gleichartiger Behandlung nicht festzustellen, ebensowenig in bezug auf das Verhalten der Tuberkulinproben. *Seltenheit*: die viscerale Tbc. durch T. bov. ist bei Kindern öfter gefunden worden (zit. nach *Jadassohn*, „Ekto- und endogene Entstehung des L. vulg."), ebenso ist der durch ihn bedingte Lup. vulg. keineswegs selten (engl. *Tbc.-Kommission, Kirchner*). *Form der Krankheitserscheinungen*: Beim L. vulg. sind besonders häufige und besonders geartete Veränderungen der Lungen nicht konstatiert worden, ja bei dem durch T. bov. bedingten scheinen die Lungen auffallend selten befallen zu sein (meine statist. Untersuchungen d. Lungen bei L. vulg., *Kirchner*). Häufig *negative Familienanamnese*: Der Prozentsatz der positiven F.-A. betrug bei unseren L. vulg.-Fällen T. h. 50, T. b. 33, nach der obigen Zusammenstellung beim Skd. 25, beim L. p. 18. Bei Erhebung der *persönlichen Anamnese* sollen sich besonders viel Landbewohner finden, die mit Vieh zu tun haben: unsere L. vulg.-Fälle: Stadtbewohner 25%, Landbewohner 75% bei T. h., bei T. b. 33 und 67%, ferner treten Phthisen bei L. vulg. öfter und in schwererer Form bei der Landbevölkerung auf (*Martenstein*). Nach alledem müßten beim Skd. und L. p., selbst wenn die Ansicht *Schaumanns* sich bestätigen sollte, noch andere, ihre Eigenart bestimmende Faktoren hinzukommen.

Ich habe bei den bisherigen Ausführungen beide Krankheiten — Skd. und L. p. — stets gesondert betrachtet. Wie schon eingangs angedeutet worden ist, sollte diese Zusammenstellung auch dazu dienen, um festzustellen, ob es berechtigt ist, die strenge Scheidung in zwei besondere Krankheitsbilder weiter aufrechtzuerhalten. Nachdem die gemeinsame tbc. Ätiologie für beide nachgewiesen worden ist, kann man ja von zwei ätiologisch verschiedenen Krankheiten nicht mehr sprechen. Man wird also ihre Differenzierung von vornherein etwa nur in dem Sinne erörtern können, wie die Sonderung der anderen Formen der Haut-Tbc. untereinander. Auch bei diesen müssen wir neben evtl. Differenzen in den Bacillenstämmen, in der Bacillenzahl und im Invasionsmodus solche in der Allergieentwicklung zur Erklärung der Unterschiede heranziehen. Auf Grund der Bedeutung jedes dieser Faktoren und der mannigfachen Möglichkeit ihrer Kombination ist es auch leicht zu verstehen, daß sich klinisch und anatomisch gleiche Formen in bezug auf ihren serologischen Befund verschieden verhalten, und um-

gekehrt. Bei einem Überblick über den gesamten Formenreichtum der Haut-Tbc. erhalten wir Gruppen von einander näher und von einander ferner stehenden Formen. Doch ist bei dieser Gruppierung je nachdem man das eine oder das andere Moment mehr in den Vordergrund bringt, natürlich dem individuellen Ermessen viel Spielraum gelassen.

Bei der Erklärung der Eigenart des Skd. und des L. p. den anderen Haut-Tbc.-Formen gegenüber spielen gewiß — nach meinen Resultaten — die Allergieverhältnisse eine ganz besondere Rolle. Sie sind freilich auch bei diesen beiden Formen nicht wirklich identisch. Es geht aber aus dem Gesagten hervor, daß sie einander sehr nahe stehen, und dementsprechend ist das Ergebnis, wenn ich jetzt die Differenzen zwischen diesen Krankheitsbildern zusammenstelle, ein recht spärliches. Wenn auch zwischen den typischen Fällen von Skd. und L. p. ein markanter Unterschied hinsichtlich des klinischen Bildes besteht, so häufen sich doch immer mehr die Fälle, in denen zu gleicher Zeit die Erkrankten Affektionen aufweisen, von denen die einen als Skd., die anderen als L. p. angesprochen werden. Vergleicht man alle Momente, die ich oben zusammengestellt habe, so ergeben sich im wesentlichen Differenzen in bezug auf die Häufigkeit der einzelnen Befunde bei den beiden Krankheiten: Das Skd. scheint öfter bei Frauen, der L. p. mehr bei Männern vorzukommen. Die Miterkrankung der *Schleimhäute* ist — vielleicht infolge seiner Lieblingslokalisation an der Nase — beim L. p. häufiger (70%) als beim Skd. (55%), dagegen kommen *Augen*veränderungen fast ausnahmslos nur beim Skd. vor. *Röntgenologisch* ist beim L. p. bei positivem Befund fast immer die Hilusgegend in Mitleidenschaft gezogen, während beim Skd. ziemlich häufig *Lungenveränderungen* (Marmorierung) ohne Beteiligung der Hilusgegend festgestellt werden können. Die Zahl der beobachteten *Knochen*veränderungen ist beim L. p. ohne jeden Zweifel bedeutend größer als beim Skd.; während sie aber früher nur beim L. p. bekannt waren, vermehren sich durch die systematische Untersuchung der neueren Fälle auch bei anscheinend unveränderten Fingern und Zehen, auch beim Skd. die Fälle von Ostitis cystica multiplex. Bei der histologischen Untersuchung ermöglicht die verschiedene Lokalisation — mehr in der Subcutis beim L. p., mehr in der Cutis beim Skd. — nur in einer gewissen Zahl der Fälle eine Unterscheidung, oft ist eine bestimmte Diagnose zugunsten einer Form nicht zu stellen. Der Ausfall der *Tuberkulinproben* ergibt, daß die L. p.-Kranken im allgemeinen eine ausgeprägtere positive Anergie besitzen als die Skd.-Patienten.

Zum Schluß noch ein Wort zu der Ansicht der französischen Schule, daß es sich beim Skd. und L. p. nicht um eigene Krankheitsformen, sondern nur um ein Krankheitsbild („Syndrom"), das von verschiedenen Mikroben verursacht werden kann, handelt. Wenn es auch

nach dem Gesagten zweifellos ist, daß für die weitaus überwiegende Mehrzahl der Fälle von Skd. und L. p. der Tuberkelbacillus als Erreger in Betracht kommt, so liegt es doch durchaus im Bereiche des Möglichen, daß das anscheinend gleiche Krankheitsbild auch durch andere Erreger verursacht werden kann. Es ist allgemein bekannt, daß in gewissen Fällen die Differentialdiagnose Lupus vulgaris oder tertiäre Lues klinisch und histologisch nicht gestellt werden kann; ebensogut ist es vielleicht möglich, daß sich bei gewissen Luespatienten ein derartiger Allergiezustand entwickelt, wie wir ihn bei Kranken mit der „tuberkulösen" positiven Anergie vorfinden, die das Bild des Skd. oder L. p. bedingt. Die Fälle von Skd. und L. p. mit positivem Wassermann wären also entweder dadurch zu erklären, daß neben einer Tbc. mit positiver Anergie eine latente Lues besteht, oder dadurch, daß *nur* eine luetische Erkrankung vorliegt, deren klinische Symptome infolge der bei dem Patienten bestehenden positiven Anergie gegenüber der luetischen Infektion das Bild des Skd. oder L. p. nachahmen. Schon längst bekannt ist ferner, daß die *Lepra* in ihren tuberkuloiden Formen[1]) den Skden. außerordentlich ähnlich sein kann, und zwar sowohl klinisch als auch histologisch. Auch hier spielen wie bei der Lues die Allergieverhältnisse die Hauptrolle bei der Gestaltung des histologischen und dementsprechend auch des klinischen Bildes.

Zusammenfassung.

Da es gelungen ist, im Serum von *Sarkoid- und Lupus pernio-Kranken Pro- und Antikutine nachzuweisen*, also die gleichen, die Tuberkulinwirkung beeinflussenden Stoffe wie bei anerkannten Tuberkuloseformen bei tuberkulinempfindlichen und positiv-anergischen Patienten, und auf Grund der positiven Bacillenbefunde in Schnittpräparaten und der positiven Tierexperimente in der Literatur ist die Ätiologie des Skd. und L. p. zum großen Teil als geklärt zu betrachten. Es handelt sich bei *beiden Krankheiten um besondere Formen der Reaktion auf die tuberkulöse Infektion.* Besonders wichtig für das Entstehen dieser Reaktionsformen scheinen die *eigenartigen Allergieverhältnisse* zu sein, die in dem *häufig negativen Ausfall* der *Tuberkulinproben* ihren Ausdruck finden. Sie stehen bei beiden Krankheitsformen einander sehr nahe, sind aber

[1]) Die Ähnlichkeit der tuberkuloiden Lepra mit den Skden. läßt an analoge allergische Vorgänge bei beiden denken; gerade darum ist es so interessant, festzustellen, daß der Befund von Bacillen und nichttypischen histologischen Veränderungen in den frischesten Skd.-Efflorescenzen (*Kyrle*), das Fehlen der Bacillen in den älteren ganz genau das wiedergibt, was ich seinerzeit über die Entstehung der tuberkuloiden Form der Lepra mit ihren spärlichen Bacillen aus den histologisch uncharakteristischen bacillenreichen Erythemflecken der Lepra gesagt habe (vgl. Lepra in *Kolle-Wassermann*, Handbuch d. path. Mikroorganismen. 2. Aufl. 1913, S. 896ff.). *Jadassohn.*

nicht identisch, und zwar scheint die positive Anergie beim L. p. stärker ausgeprägt zu sein. Wie nahe die Verwandtschaft des Skd. und L. p. ist, ergibt sich daraus, daß — trotzdem sich bei typischen Fällen die beiden Formen deutlich voneinander unterscheiden lassen — der Vergleich von *150 Skd.- und 74 L. p.*-Fällen aus der Literatur im wesentlichen *nur Differenzen in der Häufigkeit der einzelnen, an sich gleichartigen Befunde* an den einzelnen Organen erkennen läßt.

Literatur.

Die Literaturangaben über die älteren Arbeiten über *Skd.* und *L. p.* finden sich in den Monographien von *Jadassohn*, Über die Tuberkulide, Archiv f. Derm. u. Syph. **119**, 9. 1914. — *Zieler*, Hauttbc. u. Tuberkulide, Wiesbaden 1914. — *Lewandowsky*, Tbc. d. Haut. Berlin 1916.

Die Literatur über die *Pro-* und *Antikutine* und die anderen im Zusammenhang damit erwähnten Arbeiten ist nachzuschlagen bei: *Werner Jadassohn*, Klin. Wochenschr. 1923, S. 913; *Werner Jadassohn* und *Martenstein*, Klin. Wochenschr. 1923, S. 1210 und *Martenstein* und *Schapiro*, Dtsch. med. Wochenschr.1923, Nr. 29.

Altmann, A. f. D. **135**, 1. 1921. — *Askanazy*, Beitr. z. pathol. Anat. u. z. allg. Pathol. **69**, 563. 1921. — *Bloch*, Br. Schweiz. Derm. Ges. (23. VII. 1914). Korresp.-Blatt d. Schweiz. Ärzte 1914, Nr. 47. — *Boeck*, A. f. D. **121**, 707. 1916. — *v. Bomhard*, D. W. **70**, 161. 1920. — *Brock*, Z. f. H. **4**, 440. 1922. (Ref.) — *Bruhns* und *Alexander*, A. f. D. **127**, 833. 1920. — *Bruusgaard*, Z. f. H. **2**, 520. 1921. (Ref.) — *Bukovsky*, D. W. **62**. 1916. (Ref.) — *Bunch*, Z. f. H. **1**, 420. 1921. (Ref.) — *Burchardi*, D. M. W. 1922, Nr. 6. — *Crawford*, A. o. D. **4**, Nr. 6. S. 854. 1921. — *Delbanco*, Derm. Ges. Hamburg, März 1920, D. W. **27**. 1920. — *Delbanco*, Derm. Ges. Hamburg, 21. V. 1922. D. W. S. 284. 1923. — *Dubreuilh*, A. d. D., 1922, Nr. 8/9, S. 447. — *Finneurd* und *Ormsby*, A. o. D. **2**, Nr. 1, S. 114. 1920. — *Fischer*, Berl. Derm. Ges. 13. III. 1923. Z. f. H. **8**, 376. 1923. — *Fox*, J. c. d. 1914. (Ref. in A. d. D. **122**. 1918.) — *Fraenkel, E.*, Beitr. z. Klin. d. Tuberkul. **50**, 441. 1922. — *Friboes*, D. Z. **24**. 1917. — *Gans, O.*, D. Z. **33**, 65. 1921. — *v. Gebsattel*, Beitr. z. Klin. d. Tuberkul. **43**, H. 1. 1919. — *Habermann-v. Husen*, D. W. 1917; D. M. W. 1918, S. 1119. D. Z. **28**. 1919. — *Hoffmann*, D. W. **66**. 1918. — *Hvidt*, Dän. Oto-Laryn. Ges. 18. III. 1921. Z. f. H. **4**. 1922. (Ref.) — *Jadassohn*, Lepra im Handbuch d. path. Mikroorg. v. Kolle-Wassermann **5**, 791. Jena 1913. — *Jadassohn*, Schweiz. Derm. Ges. 23. VII. 1914. Korresp.-Blatt d. Schweiz. Ärzte 1914, Nr. 47. — *Jadassohn*, Schweiz. Derm. Ges. 22. VII. 1917 Korresp.-Blatt d. Schweiz. Ärzte 1919, Nr. 14. — *Jüngling*, Fortschr. a. d. Geb. d. Röntgenstr. **27**, 675. 1919/21. — *Kirchner*, Zeitschr. f. Hyg. u. Infektionskr. **98**, 447. 1922. — *Kingsberg*, A. o. D. **2**, Nr. 2, S. 266. 1920. — *Krüger*, Wien. Derm. Ges. 10. III. 1921. Z. f. H. **1**, 220. 1921. — *Kumer*, A. f. D. **143**, 226. 1923. — *Kuznitzky*, Breslauer Röntgen-Verein 8. VII. 1920. Fortschr. a. d. Geb. d. Röntgenstr. **27**, 563. 1919/21. — *Kuznitzky* u. *Bittorf*, M. M. W. 1915, S. 1349. — *Kyrle*, A. f. D. **125**, 169, 481, 604. 1920. — *Kyrle*, A. f. D. **131**, 33. 1921. — *Lapowski*, Z. f. H. **2**, 520. 1921. (Ref.) — *Lewandowsky*, A. f. D. **135**, 287. 1921. — *Loewy, Helene*, Inaug.-Diss. Breslau 1921. — *Lutz*, A. f. D. **126**, 947. 1919. — *Mailer*, Inaug.-Diss. Königsberg 1912. — *Martenstein*, A. f. D. **131**, 168. 1921 und **140**, 341. 1922. — *Martenstein*, Z. f. H. **6**, 277. 1923. — *Martenstein*, Z. f. H. **7**, 308. 1923. — *Muschter*, D. Z. **28**, 203. 1919. — *Naegeli*, Schweiz. med. Wochenschr. 1922, S. 567. — *Nobl*, D. Z. **26**, 104. 1918. — *Pautrier* und *Eliascheff*, Z. f. H. **5**, 241. 1922. (Ref.) — *Pecori*, Sulla immunita della trichofizia. Rom 1914. —

Plancherel, D. Z. **21**, 676. 1914. — *Rasch*, D. Z. **30**, 1920. (Ref.) — *Rejsek*, A. f. D. **137**, 288. 1921. (Ref.) — *Rieux* und *Delater*, Bull. de la soc. franc. de dermatol. 14. XII. 1922, **8**, 377. 1922. — *Rischin*, A. f. D. **139**, 30. 1922. — *Rothwell-Fraser*, A. o. D. **6**, Nr. 2, S. 226. 1922. — *Ruete*, D. Z. **37**, 129. 1922. — *Saalfeld*, Z. f. H. **1**, 395. 1921. — *Sachs, O.*, Wien. Derm. Ges. 1917. Wien. med. Wochenschr. 1918. — *Sachs*, A. f. D. **125**, 164. 1920 und Wien. klin. Wochenschr. 1918, S. 880. — *Sawada*, Japan. Journ. o. Derm. a. Urology **13**, Nr. 5, S. 17. 1923. — *Schaumann*, A. d. D. 1916/17. S. **356**. — *Schaumann*, A. d. D. 1919, S. **385**. — *Schaumann*, A. d. D. 1920, S. **561**. — — *Schaumann*, Acta derm. ven. **2**, 409. 1922. — *Schaumann*, Verhandl. d. Nordisk Derm. Fören. Stockholm 6.—8. VI. 1922. Stockholm 1923. — *Schöppke*, Klin. Monatsbl. f. Augenheilk. **65**. 1920. — *Schuhmacher*, Z. f. H. **2**, 10. 1921. — *Schwartz*, A. o. D. **7**, Nr. 2, S. 274. 1923. — *Secretan*, Inaug.-Diss. La Chaux-de-Fonds. 1917. — *Segrè*, Derm. Ges. Rom. 17. XII. 1921. Z. f. H. **5**, 488. 1922. (Ref.) — *Stokes, O. Leary* und *Goeckermann*, A. o. D. **4**, Nr. 6, S. 847. 1921. — *Strandberg*, Acta derm. ven. **11**, H. 2, S. 253. 1921. — *Stümpke*, Med. Klinik 1920, S. 188. — *Sutton*, D. W. 1914. — *Takeja*, Z. f. H. **5**, 390. 1922. (Ref.) — *Tanimura*, Z. f. H. **7**, 273. 1923 (Ref.); und *Tanimura*, Japan. Journ. o. Derm. a. Urol. **13**, Nr. 2, S. 6. 1923. — *Urbach*, A. f. D. **137**, 136. 1922. — *Volk*, Wien. klin. Wochenschr. 1921, Nr. 7 (Ges. v. 27. I. 1921); und Z. f. H. **1**, 18. 1921. — *Volk*, A. f. D. **133**, 1. 1921. — *Volk*, A. f. D. **138**, 327. 1922. — *Weidman*, Z. f. H. **5**, 241. 1922 (Ref.). — *Weinberger*, M. M. W. 1916, H. 25. — *Weiss*, Wien. med. Wochenschr. 1918, S. 552. — *Zeissler*, J. o. Americ. med. assoc. 1915. Ref. i. A. d. D. **122**. 1918.

Abkürzungen:

A. f. D. = Archiv f. Derm. u. Syphil.
A. d. D. = Annales d. Derm. et Syphil.
A. o. D. = Archiv of Derm. and Syphil.
J. o. d. = Journal of cut. diseas.
D. W. = Derm. Wochenschrift.
D. Z. = Derm. Zeitschrift.
D. M. W. = Deutsche Med. Woch.
M. M. W. = Münch. Med. Woch.
Z. f. H. = Zentralblatt f. Haut- u. Geschlechtskrankh.

Der Einfluß des Salvarsans auf die Leberfunktion.

Von

Dr. Anatol Kartamischew,

Volontärassistent der Klinik.

(Aus der deutschen Universitäts-Hautklinik Prag [Vorstand: Prof. *C. Kreibich*].)

(Eingegangen am 14. Dezember 1923.)

In ihren Untersuchungen über Fermente im Blut haben *Rona* und seine Mitarbeiter einen Weg gefunden, blutfremde Fermente im Serum nachzuweisen; in weiteren Studien sind sie zu der Anschauung gelangt, daß verschiedenen Organen verschiedene Fermente zukommen; um dieselben voneinander zu differenzieren, wurde ihr verschiedenes Verhalten gegenüber verschiedenen Giften herangezogen. So ist z. B. die normale Serumlipase des menschlichen Blutes gegenüber Chinin ungemein empfindlich, so daß bereits 0,01 mg Chinin genügen, um die in 3,0 ccm Blutserum enthaltene Normalserumlipase in ihrer Wirkung zu hemmen, andererseits ist sie jedoch wenig empfindlich gegen Atoxyl, gegenüber welchem die chininresistente Leberlipase sehr empfindlich ist. Dieses verschiedene Verhalten der Normalserumlipase und der Leberlipase gegenüber Chinin und Atoxyl gibt die Möglichkeit, diese beiden Lipasen bei Untersuchungen des Serums auseinanderzuhalten. Auf ähnliche Art ergibt sich die Möglichkeit, auch andere Lipasen (z. B. Pankreaslipase) im Serum nachzuweisen. Aus weiteren Untersuchungen *Ronas* und seiner Schule sowie *W. Blocks* ergab sich, daß bestimmte Fermente im Blute nur bei Störungen in bestimmten Organen auftreten; so hat *W. Block* in seinen Untersuchungen über blutfremde Fermente im Serum bei verschiedenen Krankheiten gefunden, daß die Leberlipase nur bei Störungen dieses Organes nachweisbar war, hingegen bei ungeschädigter Leber, wie z. B. bei Diphtherie, Morb. Barlow, Scarlatina, Lues acquisita und Icterus neonatorum und anderen Erkrankungen im Serum nicht auftrat; andererseits war die Leberlipase bei Erkrankungen der Leber, z. B. Icterus cat., Lebercirrhose, L. cong. u. a. stets nachweisbar. Weiter hat *Block* auch in 3 Fällen von Intoxikation die Leberlipase im Serum nachweisen können und schließt aus allen diesen Resultaten, daß das Auftreten derselben im Blute hervorgerufen wird durch Störung der Leberfunktion.

Simon ist auf Grund seiner Untersuchungen nicht mit der Auffassung einverstanden, daß bei Erkrankung eines bestimmten Organes nur von diesem Organe stammende Lipase im Serum auftritt, da es ihm gelang, bei Lungenerkrankungen die Leberlipase nachzuweisen. Aber diese Tatsache kann kaum als Widerspruch zur Theorie *Ronas* gelten, denn bei einer Lungenerkrankung kann die Leber sekundär geschädigt werden, wie z. B. durch gestörte Blutzirkulation, und dann ist auch das Auftreten der Leberlipase verständlich.

Ausgehend von dem Gedanken, daß das Auftreten einer blutfremden Lipase im Serum für eine Schädigung des betreffenden Organes spricht, welchem die Lipase entstammt (*Rona, W. Block*), sind wir dazu gekommen, die Wirkung des Salvarsans auf die Leber zu untersuchen. Wirkt das

Salvarsan auf die Leber, so müßte nach seiner Injektion die Leberlipase im Blute auftreten, im gegenteiligen Falle dürfte sie nicht nachweisbar sein. Die Methode war in unseren Untersuchungen dieselbe, welche *Rona* und *Michaelis* angegeben haben — Methode der Prüfung der Oberflächenspannung mit dem Stalagmometer.

Das Wesen der Methode beruht darauf, daß die aus einem Stalagmometer ablaufende Tropfenzahl von der Oberflächenspannung der Flüssigkeit abhängig ist; zugesetzte Fette (Tributyrin) erniedrigen die Oberflächenspannung und erhöhen die Tropfenzahl; wird das zugesetzte Fett durch die vorhandene Lipase gespalten, so erhöht sich die Oberflächenspannung wieder, und damit sinkt die Tropfenzahl. Demnach gestaltet sich die Technik folgendermaßen: Zuerst wird eine gesättigte Tributyrinlösung hergestellt (mehrstündiges Schütteln von 4 bis 5 Tropfen Tributyrin in 1 l Wasser und nachfolgender Filtration). Zu je 1 ccm Serum wird 1 ccm einer sog. Puffermischung (1 Teil primäres m/3-Natriumphosphat + 14 Teile sekund. m/3-Natriumphosphat, $p_H = 7{,}6$) zugesetzt (2 Röhrchen) und das eine mit 0,3 einer 0,2proz. Chininhydrochlor.-Lösung, das zweite mit 0,3 einer 0,2proz. Chininhydrochlor.-Lösung + 0,0001 g Atoxyl (1 ccm von der Atoxyllösung 0,01/100) versetzt. Das erste Röhrchen bezeichnen wir mit Ch (Chinin), das zweite mit Ch A (Chinin + Atoxyl). Die angegebene Menge Chinin $^2/_3$ mg genügt zur völligen Vergiftung der Serumlipase, während die Leberlipase davon nicht beeinflußt wird. Ist bei unseren Untersuchungen Leberlipase im Serum vorhanden, so darf sie in Röhrchen 1 (Ch) nicht gehemmt und nur in Röhrchen 2 mit Atoxyl (Ch A) vollkommen gehemmt sein. Die verwendete Menge Atoxyl 0,0001 g genügt, um die Leberlipase zu vergiften, ohne die Serumlipase wesentlich zu stören, was wir in unseren Versuchen bestätigen konnten. Nach etwa $^1/_2$ Stunde gießt man in jedes Röhrchen 17 ccm der gesättigten Tributyrinlösung, notiert die Zeit und Tropfenanzahl sofort und in gewissen Zeitabständen, in unseren Versuchen nach 45 und 90 Minuten. War nur die normale Serumlipase vorhanden, so darf keine Differenz der Tropfenzahl in Röhrchen 1 (Ch) und 2 (Ch A) auftreten, da das Chinin allein genügt, um das Ferment zu hemmen und das Atoxyl in dieser Menge keinen weiteren Einfluß auf die Serumlipase hat. Andererseits läßt eine deutliche Differenz in der Tropfenzahl auf die Anwesenheit einer blutfremden Lipase schließen, die für Chinin unempfindlich und für Atoxyl empfindlich ist, d. i. die Leberlipase. Die Versuche haben gezeigt, daß die Tropfenzahl bei verschiedenen Untersuchungen variieren kann, so daß man aus diesen Differenzen allein keine Schlüsse ziehen darf. Darum verwenden wir für die Beurteilung der Reaktion nicht die Differenz der Tropfenzahl am Anfang und Ende des Versuches (nach 90 Min.) in jedem einzelnen Röhrchen, sondern die Differenz der Tropfenzahl zwischen Röhrchen 1 und 2.

Zur Darstellung der Methoden dienen Tab. I und II.

Tabelle I (Ikterus).

Ikterisches Serum.

		zu Beginn	45 Min.	90 Min.
I	1,0 Serum + 1,0 Puffermischung + 1,0 Aq. destill. + 17,0 Tributyrinlösung	104	78	76
II	„ + „ + 0,3 2% Chin. Lös. + 17,0 Tributyrinlösung	105	96	92
III	„ + „ + 0,3 2% Chin. Lös. + 0,0001 Atoxyl + 17,0 Tributyrinlösung	104	98	96

Aus der Tabelle geht die Anwesenheit zweier verschiedener Lipasen im Serum hervor. In allen 3 Versuchen war die Tropfenzahl zu Anfang des Versuches 104—105 pro Minute, was ungefähr einer vollkommen gesättigten Tributyrinlösung entspricht (in unserem Stalagmometer 106 pro Minute). Der weitere Ablauf der Zersetzung der Tributyrinlösung war in allen Versuchen verschieden. In Versuch I, wo keine lipaselähmenden Gifte vorhanden waren, wurde das Tributyrin von den anwesenden Lipasen zersetzt und die Tropfenzahl zu Ende des Versuches fällt bis 76, d. h. das Tributyrin war fast vollkommen zersetzt (Aqua destill. ergibt in unserem Apparat 74 Tropfen pro Minute). Versuch II, in welchem Chinin zugesetzt war, zeigt, daß die Zahl der Tropfen zu Ende des Versuches nur bis 92 gefallen ist, d. h. die Zersetzung des Tributyrin wurde im Vergleich zu Versuch I stark zurückgehalten (Hemmung der Serumlipase). Geben wir im III. Versuche zum Chinin noch Atoxyl, so sehen wir, daß die Hemmung noch weiter geht, die Tropfenzahl am Ende des Versuches betrug 96, also die Zersetzung des Tributyrin war hier noch geringer als in Versuch II, d. h. in diesem Versuche wurde eine blutfremde Lipase, die in Versuch II noch fettspaltend gewirkt hatte, gehemmt, hier war die chininresistente und atoxylempfindliche Leberlipase.

Tabelle II (*Normalserum, Gonorrhöe*).

		zu Beginn	45 Min.	90 Min.
I	1,0 Serum + 1,0 Puffermischung + 1,0 Aq. destill. + 17,0 Trib.-Lösung . .	105	84	82
II	„ + „ + 0,8 2% Chin.-Lös. + 17,0 Trib.-Lösung .	105	103	100
III	„ + „ + 0,8 2% Chin.-Lösung + 0,0001 Atoxyl + 17,0 Trib.-Lösung	105	103	100

Tab. II zeigt, daß in diesem Serum, wie zu erwarten war, keine Leberlipase vorhanden war, denn die Tropfendifferenz am Enfang und Ende von Versuch II und III änderte sich nicht (jedesmal 5).

Zur Kontrolle für unsere speziell auf Salvarsan gerichteten Untersuchungen wurde die Wirkung des Salvarsans in vitro auf die Oberflächenspannung geprüft. Dann wurde dasselbe Serum wie in Tab. II mit Zusatz von 0,0002 g Neosalvarsan auf 1 ccm Serum verwendet, entsprechend der Verdünnung, die eine Dosis von 0,45 Neosalvarsan in der menschlichen Blutmenge erfährt. Die Untersuchung wurde 24 Stunden nach dem Zusatz des Salvarsans vorgenommen (siehe Tab. III).

Tabelle III.
(Das normale Serum mit Neosalvarsan.)

		zu Beginn	45 Min.	90 Min.
I	1,0 Serum + 1,0 Puffermischung + 0,8 2% Chin.-Lösung + 17,0 Trib.-Lösung	105	103	99
II	„ + „ + 0,8 2% Chin.-Lösung + 0,0001 Atoxyllös. + 17,0 Trib.-Lösung	105	104	100

Aus den Zahlen geht hervor, daß Salvarsan als solches in der in Betracht kommenden Quantität keinen Einfluß auf den Verlauf der Reaktion hat.

Unsere Versuche zur Aufklärung der Frage, ob Salvarsaninjektionen von Funktionsstörungen der Leber gefolgt sind, haben wir in folgender Weise angestellt. Bei jedem Falle wurde vor der Salvarsaninjektion

mit der geschilderten Methode zunächst das Fehlen blutfremder Leberlipase nachgewiesen und erst dann die Salvarsaninjektion verabfolgt. Bereits einige Stunden nach der Injektion konnte das Auftreten einer neuen Lipase — Leberlipase — nachgewiesen werden. Um Wiederholungen zu vermeiden, sollen nur die besonders charakteristischen Untersuchungsergebnisse ausführlicher erwähnt werden; die Resultate waren in sämtlichen 10 Fällen vollkommen übereinstimmend.

Tab. IV zeigt uns die Resultate nach Injektion von 0,2 Neosilbersalvarsan gelöst in 10,0 Aquae destill.

Tabelle IV.

		zu Beginn	45 Min.	90 Min.
Vor der Injektion	Ch	102	96	94
	Ch A	102	97	95
5 Stunden nach der Injektion	Ch	102	95	90
	Ch A	102	98	95
1 Tag nach der Injektion	Ch	100	93	90
	Ch A	100	94	93
2 Tage nach der Injektion	Ch	102	93	89
	Ch A	102	95	92
3 Tage nach der Injektion	Ch	102	93	89
	Ch A	102	96	93
4 Tage nach der Injektion	Ch	102	95	93
	Ch A	102	95	93

Wir sehen, daß in den Versuchen, wo das Serum vor der Injektion abgenommen wurde, Ch und Ch A im Laufe der Tributyrinzersetzung keine Differenz auftritt. 5 Stunden nach der Injektion macht sich bereits ein deutlicher Unterschied zwischen den Differenzen am Anfang und Ende der beiden Versuche bemerkbar; so beträgt die Differenz im Chininversuch 12, im Chinin-Atoxylversuch nur 7 Tropfen, d. h. Atoxyl hat in letzterem Versuche eine empfindliche Lipase gefangen, welche vor der Injektion nicht anwesend war. Diese Lipase war noch nach 24 Stunden, am 2. und 3. Tage post injectionem nachweisbar und verschwand erst am 4. Tage nach der Injektion. Das Auftreten der Leberlipase weist auf eine durch das Salvarsan verursachte Störung der Leberfunktion hin. In ähnlicher Weise wirken auch die anderen Salvarsanpräparate. Tab. V zeigt die Wirkung des Silbersalvarsans.

Ein Unterschied gegenüber Tab. IV (Neosilbersalvarsan) zeigt sich nur insofern, als die Leberlipase trotz der kleinsten klinisch verwendeten Dosis erst am 6. Tage nach der Injektion verschwunden war. Im allgemeinen zeigte sich, wie vorauszusehen war, daß bei allen Salvarsanpräparaten bei steigender Dosis auch die Leberlipase länger nachweisbar war.

So ist nach 0,2 Silbersalvarsan die aufgetretene Leberlipase erst am 9. Tage nach der Injektion verschwunden, nach 0,3 und 0,45 Neo-

Tabelle V (0,1 Silbersalvarsan).

		zu Beginn	45 Min.	90 Min.
Vor der Injektion	Ch	103	98	96
	Ch A	104	98	97
3 Stunden nach der Injektion	Ch	104	97	94
	Ch A	105	98	97
1 Tag nach der Injektion	Ch	102	95	92
	Ch A	102	98	96
2 Tage nach der Injektion	Ch	102	95	90
	Ch A	103	98	95
3 Tage nach der Injektion	Ch	103	94	91
	Ch A	103	97	95
4 Tage nach der Injektion	Ch	102	94	92
	Ch A	101	96	95
5 Tage nach der Injektion	Ch	103	95	91
	Ch A	103	96	95
6 Tage nach der Injektion	Ch	100	95	94
	Ch A	100	95	92

salvarsan verschwand sie am 3. Tage, nach 0,6 Neosalvarsan erst am 4. Tage. Bei einem Patienten, dem 0,3 Silbersalvarsan injiziert worden war, konnten wir am 9. Tage nach der Injektion die Leberlipase finden, injizierten neuerlich 0,2 Silbersalvarsan und konnten dann am 9. und 10. Tage nach der Injektion noch die Leberlipase nachweisen, obwohl sie sonst auf einmalige Injektion von 0,2 Silbersalvarsan bereits am 9. Tage zu verschwinden pflegt.

Auf diese Weise kommen wir zur kumulativen Wirkung des Salvarsans auf die Leber, von der bereits *Ehrlich*, *Hoffmann*, *Riebes* u. a. gesprochen haben. Diese Auffassung konnte noch bei der Prüfung der Serienbehandlung nach *Scholtz* bestätigt werden. An 3 aufeinanderfolgenden Tagen wurde dem Patienten 0,3, 0,2 und 0,2 Altsalvarsan injiziert. Die Verhältnisse zeigt Tab. VI.

Tabelle VI. (Serienbehandlung nach Prof. *Scholtz*.)

11/XI. vor der Injektion	Ch	104	98	94	11/XI. 0,3 Altsalvarsan
	Ch A	104	98	95	
12/XI. vor der Injektion	Ch	102	95	90	12/XI. 0,2 Altsalvarsan
	Ch A	102	97	95	
13/XI. vor der Injektion	Ch	102	94	90	13/XI. 0,2 Altsalvarsan
	Ch A	102	97	95	
6 Tage nach der letzten Injektion	Ch	105	97	92	
	Ch A	105	97	96	
16 Tage nach der letzten Injektion	Ch	100	94	90	
	Ch A	100	95	93	

Die Tabelle zeigt das Auftreten der Leberlipase nach der 1. Injektion und das dauernde Bestehenbleiben derselben, so daß noch am 16. Tage

nach der 3. Injektion die vorgenommene Untersuchung dieselbe nachweisen konnte. Hierauf wurde 4 Wochen Hg-Schmierkur angewendet; die nach diesen 4 Wochen vorgenommene Untersuchung des Serums ergab negatives Resultat, d. h. das Hg hatte keinen Einfluß auf die Leberfunktion, ebensowenig wie Hg-Salicylinjektion in anderen Fällen. Bei einmaliger Injektion von 0,2 Altsalvarsan konnten wir das Verschwinden der Leberlipase bereits am 5. Tage nachweisen. Es erscheint uns wichtig, darauf hinzuweisen, daß die Tropfendifferenz nach der ersten Injektion und den nachfolgenden Injektionen nicht größer geworden ist, so daß sich in den Zahlen keine quantitative Wirkung der Kumulation, sondern nur ein Einfluß auf die Dauer der abnormen Leberfunktion ausdrückt. Die durch diese Resultate aufgedeckten Verhältnisse bestätigen die Richtigkeit unseres therapeutischen Vorgehens, wenn wir bei kleineren Dosen kürzere Pausen (4 bis 5 Tage), bei größeren Dosen längere Pausen eintreten lassen.

Tabelle VII.

	18. XI. 0,2 Silbersalvarsan in 20,0 Aq. dest.				23. XI. 0,2 Silbersalvarsan in 20,0 40 proz. Traubenzuckerlösung			
		zu Beginn	45 Min.	90 Min.		zu Beginn	45 Min.	90 Min.
Vor der Injektion	Ch	101	96	94	Ch	100	96	92
	Ch A	101	96	95	Ch A	100	95	93
1 Tag n. d. Inj.	Ch	101	94	91	Ch	104	95	90
	Ch A	101	95	94	Ch A	104	96	94
2 Tage n. d. Inj.	Ch	102	95	92	Ch	104	95	90
	Ch A	102	96	95	Ch A	105	97	95
3 Tage n. d. Inj.	Ch	104	97	93	Ch	100	94	88
	Ch A	103	98	96	Ch A	100	95	92
4 Tage n. d. Inj.	Ch	102	94	93	Ch	101	95	93
	Ch A	102	97	95	Ch A	101	95	93
5 Tage n. d. Inj.	Ch	103	94	91				
	Ch A	103	97	94				
6 Tage n. d. Inj.	Ch	103	96	93				
	Ch A	103	97	95				
7 Tage n. d. Inj.	Ch	101	93	90				
	Ch A	101	95	92				
8 Tage n. d. Inj.	Ch	103	96	93				
	Ch A	103	95	94				

Den Einfluß des Lösungsmittels charakterisiert Tab. VII; in diesen Versuchen wurde das Salvarsan vergleichsweise einmal in Aqua destill., das zweitemal in 40 proz. Traubenzuckerlösung bei demselben Patienten angewendet; nach *Silberstein* wird die spirillocide Wirkung des Salvarsans bei Lösung in Traubenzucker gesteigert. Tab. VII zeigt, daß die Leberlipase bei Lösung des Salvarsans in Traubenzucker zwar ebenso rasch auftritt wie bei Anwendung von Aqua destill. als Lösungsmittel, daß

sie jedoch bereits am 4. Tage verschwunden war, während sie bei Verwendung von Wasser noch am 7. Tage nachweisbar war. Dabei wurde die Salvarsaninjektion in Aqua destill. zuerst und erst nach 8 Tagen die Injektion in Traubenzucker gegeben.

Kontrollen, welche ausgeführt wurden, um den Nachweis zu erbringen, daß das Salvarsan als solches in der geschilderten Weise die Leberfunktion beeinflußt, zeigten, daß andere intravenöse und subcutan einverleibte Medikamente zu keinem Auftreten von Leberlipase führen; als solche wurden verwendet: intravenös: Argochrom, Sol. Urotropini 40%, Traubenzuckerlösung 40%, Elektrargol „Clin", ferner subcutan: Natr. Cacodylicum.

Unsere Untersuchungen möchten wir in folgenden Sätzen zusammenfassen:

1. Salvarsan bewirkt eine Funktionsstörung der Leber, welche sich durch Auftreten der Leberlipase im Blutserum manifestiert.

2. Durch mehrfache Injektionen kommt es zu einer kumulativen Wirkung, welche sich in der Dauer der Leberlipasen-Anwesenheit im Serum ausdrückt.

3. Die Dauer der Einwirkung auf die Leber ist entsprechend der Salvarsandosis und ist verschieden bei verschiedenen Salvarsanpräparaten.

4. Die Wirkung des Salvarsans auf die Leber ist schon in den ersten Stunden nach der Injektion nachweisbar.

5. Die Salvarsanlösungen in Traubenzucker sind von kürzerer Wirkung auf die Leber als dieselben in Aqua destill. gelösten Mengen.

Literatur.

[1]) *Block, W.*, Klin. Wochenschr. **39**. 1923. — [2]) *Hoffmann*, Dermatol. Zeitschr. **31**. 1920. — [3]) *Falkenheim* und *Gottlieb*, Münch. med. Wochenschr. **40**. 1922. — [4]) *Riebes*, Arch. f. Dermatol. u. Syphilis **118**. 1913. — [5]) *Rona* und *Bach*, Biochem. Zeitschr. **111**. 1920. — [6]) *Rona* und *Bloch*, Biochem. Zeitschr. **118**. 1921. [7]) *Rona* und *Pavlovic*, Biochem. Zeitschr. **130**. 1922 und **133**. 1923. — [8]) *Rona*, *Peter Schreiber*, Klin. Wochenschr. 48. 1922. — [9]) *Rona* und *Reinice*, Biochem. Zeitschr. **118**. 1921. — [10]) *Scholtz*, Berl. klin. Wochenschr. **33**. 1914. — [11]) *Silberstein*, Dtsch. med. Wochenschr. **11**. 1923. — [12]) *Simon*, Dtsch. med. Wochenschr. **16**. 1923.

(Aus der Universitätsklinik für Haut- und Geschlechtskrankheiten in Würzburg [Vorstand: Professor Dr. *Karl Zieler*].)

Zur Frage der „Abortiv- bzw. Frühbehandlung“ der Syphilis.

Von

Dr. Rudolf Mutschler,

ehemaligem Assistenten der Klinik.

(Eingegangen am 31. Dezember 1923.)

Die Frage der sog. Abortivbehandlung der Syphilis hat seit der Einführung des Salvarsans erhöhte Bedeutung gewonnen. Bald hatte es sich gezeigt, daß gerade bei der Behandlung im Frühstadium der Syphilis das Salvarsan seine größten Triumphe feiern konnte, doch war man noch weit davon entfernt, die gesetzmäßigen Bedingungen zu kennen, von denen das Gelingen einer Abortivkur abhängig ist. Erst die kurz vorhergegangenen großen Entdeckungen in der Pathogenese der Syphilis, Spirochätennachweis und Wassermannsche Reaktion zusammen mit dem weiteren Ausbau der Salvarsanbehandlung und dem Tierexperiment haben allmählich Klarheit geschaffen. Besonders lehrreich sind in dieser Hinsicht die Reinfektionsversuche an Kaninchen nach vorausgegangener Abortivbehandlung, über die *Kolle* in letzter Zeit berichtet hat. Es ist daher erstaunlich, daß trotzdem die Ansichten der Autoren über den Wert der Abortivbehandlung noch weit auseinander gehen und die Möglichkeit einer erfolgreichen Frühbehandlung (sog. Abortivheilung) der Syphilis bei manchen Ärzten noch großen Zweifeln begegnet. Man wundert sich, immer wieder Fälle mißglückter Abortivbehandlung in der Literatur beschrieben zu finden, an denen das Versagen der Abortivbehandlung veranschaulicht werden soll. Einer scharfen Kritik vermögen diese in der Regel nicht stand zu halten, da wichtige, für die Beurteilung solcher Fälle notwendige Angaben und Befunde außer acht gelassen bzw. unerwähnt geblieben sind.

Das größte Aufsehen hat in dieser Hinsicht, um nur *eine* Arbeit anzuführen, eine Mitteilung von *Meirowsky* und *Leven* über 7 Fälle von mißglückter Abortivbehandlung primärer seronegativer Syphilis erregt. Die in dieser Mitteilung enthaltenen Lücken und Irrtümer sind seinerzeit durch *Gennerich* und *Zieler* aufgedeckt und die daraus gezogenen Schlüsse richtig gestellt bzw. zurückgewiesen worden. Es geht daraus hervor, daß jene Fälle gar nichts gegen die Möglichkeit einer erfolgreichen Abortivbehandlung beweisen, daß vielmehr ein anderer Ausgang gar nicht zu erwarten gewesen ist, soweit sich das eben auf Grund der lückenhaften Angaben schließen läßt.

Daß es bis jetzt zu einer einheitlichen Auffassung in der Abortivbehandlung und zu einer größeren Übereinstimmung der von den einzelnen Autoren dabei erzielten Ergebnisse noch nicht gekommen ist, daran ist unseres Erachtens der Umstand schuld, daß die Bedingungen und Grenzen, welche der sog. Abortivbehandlung gezogen sind, häufig außer acht gelassen werden und daß dann „Abortivkuren“ zustande kommen, die in Wirklichkeit gar keine sind, bei denen die Abortivbehandlung als völlig unzureichend in einem hohen Prozentsatz der Fälle versagen muß.

Als Abortivbehandlung wird gewöhnlich die Behandlung der Frühsyphilis mit nur einer Kur bezeichnet. Sie kommt nur für bestimmte Fälle seronegativer Frühsyphilis in Betracht. Diese Abortivbehandlung wäre also nur ein Teil dessen, was wir zweckmäßig als *Frühbehandlung* bezeichnen. Deren Gebiet läßt sich selbstverständlich viel weiter fassen (zum Teil bis einschließlich der ersten allgemeinen Ausbrüche)[1].

Worauf kommt es nun bei der Abortivbehandlung an? Die Frage könnte auch lauten: *Welche Fälle eignen sich für eine Abortivkur?* Denn neben einer sachgemäßen Behandlung ist die richtige Auswahl der Fälle das Entscheidende. Ich möchte kurz auf die wichtigsten Punkte hinweisen.

Selbstverständlich kommen nur solche Kranke in Betracht, bei denen der *Spirochätennachweis* vorliegt.

Ferner ist das *Alter der Ansteckung* zu berücksichtigen, das nicht mehr als 3, allerhöchstens 4 Wochen betragen darf, wenn der Erfolg sicher sein soll. Dabei sind die Schwierigkeiten zu berücksichtigen, die in vielen Fällen einer genauen Festlegung des Zeitpunktes der Ansteckung sich entgegenstellen.

Von größter Bedeutung ist hierbei der *Lymphknotenbefund.* Sind bereits Schwellungen der regionären Lymphknoten nachzuweisen, so scheidet der Fall für die gewöhnliche Abortivbehandlung (s. u.) aus, auch wenn die Ansteckung noch nicht länger als 3—4 Wochen zurückliegt.

Das Verhalten der WaR. muß während der Kur regelmäßig überwacht werden. Dazu ist erforderlich, daß in der 1. Hälfte der Behandlung bei jeder Salvarsaneinspritzung, später bei jeder 2. Einspritzung auch der Ausfall der WaR. geprüft wird. Mit Vorteil wird man hierbei außer der „Originalmethode“ die schärferen Methoden nach *Jakobsthal*

[1]) Es wird hierfür z. B. verwiesen auf die Mitteilungen aus der Königsberger Klinik (*Scholtz* usw.), zuletzt von *Silberstein* (Arch. f. Dermatol. u. Syphilis **143**, 334—364. 1923). Ich selbst habe das *Scholtz*sche Verfahren im Felde kurze Zeit angewendet, habe es aber wegen der erheblichen Nebenerscheinungen (infolge der herabgesetzten körperlichen Widerstandsfähigkeit der Kranken) damals wieder aufgegeben. *Zieler.*

und *Graetz* (Ablauf der Bindung erst in der Kälte, dann in der Wärme) heranziehen, während wir die von *Zimmer* empfohlene Untersuchung aktiven Serums nicht für geeignet halten.

Bei zweifelhaftem Ausfall der WaR. oder gar bei positiver Schwankung kommt eine Abortivkur nicht mehr in Frage. Diese Fälle sind hinsichtlich der Behandlung der seropositiven Primärsyphilis gleichzusetzen und verlangen mindestens eine ausreichende Frühbehandlung (2 kräftige Kuren bei dem von uns durchgeführten Verfahren).

Da in der seronegativen Phase der Primärsyphilis in einem gewissen Prozentsatz der Fälle (nach *Gennerich* 7%) der *Liquor* schon miterkrankt ist, so muß dieser gegen die Mitte der Behandlung (etwa nach 2—3 Wochen) untersucht werden.

Für den Erfolg der Kur ist ferner die *Art und Stärke der Behandlung* entscheidend. Dabei ist die Wahl des Salvarsanpräparates weniger ausschlaggebend als dessen richtige Einverleibung. Einschleichende Behandlung ist unbedingt zu verwerfen. Will man nicht sofort mit der vollen Gabe beginnen, so soll auf die erste „kleine“ Gabe (1/10—1/5 der Durchschnittsgabe) am *folgenden* Tage eine 2. hohe Gabe folgen, daran anschließend weitere hohe Gaben, z. B. für mittelkräftige bis kräftige Personen vom Neosalvarsan 0,6—0,75 bei Männern, 0,45 bei Frauen in 3—4tägigen Abständen. Gesamtzahl der Einspritzungen für eine Kur 10—12,[1]) Gesamtmenge für Männer entsprechend 6,0—7,5, für Frauen entsprechend 4,5—5,0 Neosalvarsan. Gegen den Schluß der Behandlung können die Pausen 5 Tage betragen. Jede Verzettelung der Einzelgaben ist ebenso ungünstig für den Erfolg wie die Unterdosierung. Auf Hg kann in reinen Abortivfällen verzichtet werden. Geeignet für eine derartige kräftige Abortivbehandlung sind nur solche Kranke, die sonst gesund sind, die also nicht an schweren Erkrankungen innerer Organe, an chronischen Vergiftungen, Stoffwechselstörungen, Tuberkulose, Malaria usw. leiden. Das gleiche gilt für höheres Alter, Unterernährung, Schwangerschaft u. dergl.

Da die Mehrzahl der Rückfälle nach 3—6 Monaten aufzutreten pflegt, so muß im ersten halben Jahr nach Abschluß der Kur die Nachuntersuchung alle 4 Wochen stattfinden. Neben genauer körperlicher Untersuchung (Lymphknoten!) ist selbstverständlich regelmäßig die WaR. heranzuziehen. Das soll im 2. Halbjahr alle 2 Monate, im 2. Jahr alle 3 Monate und im 3. Jahre wenigstens 2mal geschehen.

Den Abschluß der Beobachtung bildet eine *Salvarsanprovokation* mit anschließender Untersuchung der Rückenmarksflüssigkeit. Die Provokation nehmen wir erst mindestens 1 Jahr nach Abschluß der Behandlung vor und wiederholen sie nach weiteren 1—$1^1/_2$ Jahren.

[1]) Das *Scholtz*sche Verfahren wird hier nicht berücksichtigt (s. o.).

Jedesmal soll auch eine Prüfung des Befundes der Rückenmarksflüssigkeit erfolgen, etwa 2—6 Wochen nach der Salvarsanreizung.

Wir sind der Überzeugung, daß es zur Beurteilung des Behandlungserfolges in solchen streng ausgewählten Frühfällen von seronegativer Primärsyphilis keines „Menschenalters“ bedarf, um Sicherheit über den Erfolg der Kur zu erlangen, sondern glauben, daß wir Kranke, welche sich einer solchen genauen Untersuchung unterziehen, nach Ablauf einer 3jährigen Beobachtung als geheilt betrachten dürfen.

Im folgenden wollen wir nun unsere eigenen mit der Abortiv- bzw. Frühbehandlung der Syphilis in 55 (57) Fällen gemachten Erfahrungen mitteilen. Davon entstammen 39 (41) unserer Poliklinik, 8 einem Kriegslazarett und 8 der Privatpraxis von Professor *Zieler*. Naturgemäß ist die Zahl der Kranken eine geringe, bei denen die Durchführung der Behandlung und besonders die weitere Beobachtung den oben angeführten Grundsätzen einigermaßen genügt. Da eine Beschränkung auf die Abortivbehandlung im eigentlichen Sinne ohne praktischen Wert ist, wird gleichzeitig auch über die Ergebnisse der Frühbehandlung seropositiver Primäraffekte berichtet. Wir sind uns dabei wohl bewußt, daß die Grenzen der Frühbehandlung weitere sind. Wir haben nur deshalb davon abgesehen, auch die frische Allgemeinsyphilis heranzuziehen (gegen die wir ja die sogenannte Primärsyphilis überhaupt nicht abgrenzen können), weil wir mit möglichst einfachen Verhältnissen arbeiten wollten. Selbstverständlich gilt das, was wir über seropositive Primäraffekte sagen, im allgemeinen auch für die frische allgemeine Syphilis. Nur wird hier die Gesamtbehandlung im allgemeinen noch etwas kräftiger sein müssen.

Gruppe I. (21 [23] Fälle von primärer seronegativer Syphilis.)

Auch bei einer Anzahl unserer Fälle hat die Feststellung des Ansteckungszeitpunktes insofern Schwierigkeiten verursacht, als genaue Angaben von den Kranken nicht immer zu erhalten waren. Das Ansteckungsalter betrug 2—3 Wochen in 3 Fällen, 3—4 Wochen in 7 Fällen, 4—6 Wochen in 9 Fällen, in 4 Fällen war es nicht zu bestimmen. In Übereinstimmung mit unseren eben angeführten Grundsätzen möchten wir gleich hier betonen, daß wir diese 9 Fälle mit einer Ansteckungsdauer von 4—6 Wochen als reine Abortivfälle nicht mehr gelten lassen können, und sie nur der Vollständigkeit halber hier mit aufführen.

In allen Fällen handelte es sich um einen oder mehrere genitale Primäraffekte.

Es ist ja bekannt, daß die WaR. je nach dem Sitz des Primäraffektes zu verschiedenen Zeiten positiv wird, daß wir also aus dem Ausfall der WaR. allein Schlüsse zu ziehen nicht berechtigt sind.

Bei sämtlichen, auch den Frühfällen, finden sich Angaben über teils mehr teils weniger starke Schwellung der Lymphknoten der Leiste. Es muß jedoch dahingestellt bleiben, ob die erwähnten, meist nur wenig ausgesprochenen Drüsenveränderungen Folgeerscheinungen der syphilitischen Ansteckung oder anderen Ursprungs gewesen sind. Zum Teil kommen auch Lymphknotenschwellungen infolge abgelaufener Pyodermien usw. in Betracht.

Daß in sämtlichen Fällen der Spirochätennachweis erbracht worden ist, ist selbstverständlich. Wenn auch nicht alle unsere Fälle so häufig serologisch untersucht worden sind, wie wir oben angegeben haben, so bewegt sich doch bei 18 mit einer Vollkur von 10—12 Salvarsaneinspritzungen behandelten Fällen die Zahl der Blutuntersuchungen, die während der Kur ausgeführt worden sind, zwischen 5 und 9; in den übrigen Fällen mit kürzerer Behandlung sind es zum Teil entsprechend weniger.

Die Behandlung bestand in 19 Fällen aus einer (Abortiv-)Kur. In 4 Fällen wurde an die erste Kur eine etwa ebenso starke 2. (Sicherheits-)Kur angeschlossen. Für die Beurteilung des Erfolges der ersten Kur kommen diese somit nicht mehr in Frage.

A. *Mit einer Kur behandelte Fälle von primärer seronegativer Syphilis* (17 [19]).

Davon wurden 13 (15) nur mit Salvarsan, 4 mit Salvarsan und Hg behandelt.

Unter den reinen Salvarsanfällen war in 12 Fällen das Kurmaß annähernd dasselbe und bestand in einer Vollkur von 10—12 Einspritzungen, wobei 11 mal Silbersalvarsan, 1 mal Silbersalvarsan und Sulfoxylatsalvarsan verwendet worden sind. Die verabfolgte Silbersalvarsanmenge schwankte bei 10 männlichen Kranken zwischen 2,6 und 3,1 g; bei einer weiblichen Kranken hat sie 2,2 g betragen.

Von den übrigen 3 Fällen erhielt einer 6 Silbersalvarsan- einer 2 Neosilbersalvarsangaben und einer eine intramuskuläre Altsalvarsaneinspritzung (0,5).

Bei dreien der mit Salvarsan und Hg behandelten 4 Fälle bestand die Behandlung in je 6 Neosalvarsan- und 12 Hg-Einspritzungen (Kalomel bzw. Kalomel und Ol. cin.) und bei einem in 13 Neosalvarsan- und 15 Hg-Einspritzungen.

Der Verlauf war folgender: Sämtliche 17 ausreichend behandelten Kranken sind frei von Rückfällen geblieben, und zwar hat sich die Beobachtung bei 6 auf 1—2 Jahre, bei 8 auf 2—3 Jahre, bei 3 auf 3—4 Jahre erstreckt. 4 Fälle konnten in der Beobachtungszeit lumbalpunktiert werden. Sie erwiesen sich nach $1^1/_2$, 2, 3 und $3^1/_2$ Jahren als liquorgesund. Bei 2 verlief eine gleichzeitige Salvarsanprovokation ebenfalls negativ.

Bei 2 Kranken (in den eckigen Klammern mitgerechnet) fand sich 6 bzw. 12 Wochen nach abgeschlossener Kur eine positive WaR. Auf diese beiden „mißglückten" Fälle soll gleich näher eingegangen werden. Sie sind nicht dem Verfahren als solchem, sondern ungenügender Durchführung zur Last zu legen.

Der eine dieser Fälle von „mißlungener" Abortivbehandlung ist bereits von *Zieler* (s. Würzburger Ärzteabend 5. 10. 1920, Münch. med. Wochenschr. 1920, Nr. 46, S. 1335) kurz besprochen worden. Ebenso hat auch in dem zweiten Falle eine stark verzettelte Behandlung vorgelegen.

Diesen beiden Fällen ist gemeinsam, daß besonders im Beginn der Behandlung die einzelnen Einspritzungen in unzulässig langen Pausen gegeben worden sind. Die Behandlung ist durch die Schuld der Kranken verzettelt worden. Die Abortivbehandlung konnte infolgedessen nicht gelingen, trotz hoher Gesamtgaben (2,7 bzw. 2,85 Silbersalvarsan).

Ähnliche Beobachtungen sind vielfach als „mißlungene Abortivkuren" mitgeteilt worden. Deshalb ist kurz darauf hingewiesen worden.

B. *Mit 2 Kuren behandelte Fälle von seronegativer Syphilis* (*4*).

Die Behandlung bestand bei 3 in einer ersten Kur mit 10—12 Einspritzungen von Silbersalvarsan bzw. Neosalvarsan und Hg (2 mal „Mischspritzen" mit Novasurol, 1 mal Kalomel) und nach 5—8 Wochen in einer zweiten etwa ebenso starken Kur (1 mal nur 6 Silbersalvarsan ohne Hg). Der 4. Fall wurde nur mit Silbersalvarsan (erste Kur 7, nach 4 Wochen zweite Kur 5 Einspritzungen) behandelt.

Sämtliche Fälle blieben rückfallfrei bei einer Beobachtung von 1—2 Jahren in 3 Fällen, von $3^1/_2$ Jahren in einem Fall. Dieser (der am schwächsten behandelte; 2 kurze Salvarsankuren) ist nach 2 Jahren mit negativem Ergebnis provoziert worden (Rückenmarksuntersuchung steht noch aus).

Erwähnen möchten wir 3 weitere, nicht mitgerechnete, hierher gehörige Fälle, deren Beobachtungszeit noch zu kurz ist, die aber lumbalpunktiert werden konnten. Der eine Fall während der ersten und zweiten Kur je 1 mal, sodann 5 Monate nach abgeschlossener Behandlung, die beiden anderen $6^1/_2$ bzw. 9 Monate nach Abschluß der zweiten Kur. Sie waren sämtlich liquorgesund und auch sonst frei von Erscheinungen.

Gruppe II: 31 Fälle seropositiver Primärsyphilis.

In sehr lehrreicher Weise veranschaulicht der Verlauf dieser Fälle die Bedeutung der vorausgegangenen Behandlung. Geht doch mit aller Deutlichkeit daraus hervor, daß in dieser Zeit der Krankheit eine Frühheilung mit nur einer Kur sehr zweifelhaft ist und daß diese Fälle dasselbe Behandlungsmaß beanspruchen wie diejenigen mit früher Allgemeinsyphilis.

Die Fälle mit positiver Schwankung sind hier mitgerechnet.

Die Dauer der Ansteckung war bei 10 Kranken nicht mehr genau zu bestimmen. Sie hat bei 12 Kranken 4—6 Wochen, bei 9 Kranken mehr als 6 (bis 10) Wochen betragen.

Klinisch waren mit Ausnahme eines Falles, bei dem der Sitz des P.A. das Kinn war, eine oder mehrere, spirochätenhaltige genitale Initialsklerosen mit Schwellung der benachbarten Lymphknoten vorhanden.

A. Seropositive, mit einer Kur behandelte Primärfälle (18).

Die Stärke der Kur war ziemlich verschieden, 5 wurden nur mit Salvarsan, 13 mit Salvarsan und Hg behandelt. Bei jenen wurde 2 mal Silbersalvarsan, 1 mal Neosilbersalvarsan, 1 mal Sulfoxylatsalvarsan und 1 mal Silbersalvarsan neben Sulfoxylatsalvarsan verwendet. Davon haben eine Vollkur (12 Einspritzungen) nur 2 Fälle aufzuweisen, die übrigen 3 erhielten je 5—6 Einspritzungen.

Bei den kombiniert behandelten Fällen wurde 1 mal Altsalvarsan, 11 mal Neosalvarsan und 1 mal Sulfoxylatsalvarsan verwendet. Die Dosierung schwankte zwischen 10—12 Einspritzungen in 6 Fällen, und 6—9 Einspritzungen in 6 Fällen. Der mit Altsalvarsan behandelte Fall bekam 0,5 i. v. und nach 4 Wochen 0,4 i. v.

Zur gleichzeitigen Hg-Behandlung wurde bei 7 Kranken Kalomel bzw. Ol. cin. (12—16 Einspritzungen) bei 2 „Mischspritzen“ mit Novasurol angewandt, 3 machten Einreibungskuren durch. Bei einem auswärts behandelten Kranken ist uns das Hg-Präparat nicht bekannt geworden.

Der Verlauf dieser 18 nur mit einer Kur behandelten Fälle war folgender:

9 (also 50%) wurden rückfällig, davon 4 serologisch, 5 klinisch und serologisch. Die Zeit nach Abschluß der Kur bis zur Feststellung des Rückfalles betrug 6 mal 2—4 Monate, je 1 mal 10, 11 und 14 Monate.

9 Fälle sind frei von Rückfällen geblieben bei einer Beobachtungsdauer von 1—2 Jahren in 7 Fällen; von $3^1/_2$ bzw. 5 Jahren in je 1 Fall.

Daß bei seropositiver Primärsyphilis 1 Kur, auch wenn sie als eine kräftige zu bezeichnen ist, nicht mehr für eine Frühheilung ausreicht, bestätigen 7 der mißglückten Fälle, welche in einem Kriegslazarett unter Leitung *Zielers* mit durchschnittlich 10—12 Neosalvarsan und 12—16 Kalomel bzw. Ol. cin.-Einspritzungen

behandelt worden waren. Die beiden anderen „Versager" waren mit je einer Sulfoxylatsalvarsanreihe (1 mal zusammen mit Novasurol als Mischspritzen) behandelt worden. Dieses Ergebnis bekräftigt unsere sonstige Erfahrung, daß Sulfoxylatsalvarsan für die Frühbehandlung nicht ausreicht.

Diese beiden mit Sulfoxylatsalvarsan behandelten Kranken wurden während der Behandlung je 2 mal lumbalpunktiert. Sie waren frei von krankhaften Veränderungen der Rückenmarksflüssigkeit, desgleichen ein dritter, ebenfalls während der Behandlung lumbalpunktierter Kranker. Bei dem am längsten beobachteten Fall dieser Gruppe sind körperliche Untersuchung, Salvarsanprovokation und Lumbalpunktion nach 5 Jahren negativ ausgefallen. Die Behandlung hatte auswärts stattgefunden und in 7 Neosalvarsaneinspritzungen und einer Einreibungskur (43 mal 3,0 Ungt. cin.) bestanden.

B. Mit zwei Kuren behandelte Fälle von seropositiver Primärsyphilis (13).

In 4 Fällen wurden die Kuren nur mit Salvarsan, und zwar mit Silbersalvarsan bzw. mit Neosilbersalvarsan in je 2 Fällen durchgeführt. Anzahl der Einspritzungen bei der ersten Kur durchweg 10—12; bei der zweiten Kur 12 Einspritzungen in 1 Fall, 6—7 in 2 Fällen, im 4. (Neosilbersalvarsan) Fall als zweite Kur eine Sulfoxylatsalvarsanreihe von 5 Einspritzungen.

Bei 7 kombiniert behandelten Fällen bestand die Behandlung in durchschnittlich 10—12 Salvarsaneinspritzungen für die Kur, und zwar waren in 4 Fällen beide Kuren Salvarsan-Hg-Kuren; in 3 Fällen war nur die erste Kur mit Hg kombiniert, die andere ohne Hg. Dabei wurde 2 mal Silbersalvarsan (9 bzw. 12 Einspritzungen) 1 mal Neosalvarsan (6 Einspritzungen) als zweite Kur gegeben.

Das Hg wurde 7 mal in Form von „Mischspritzen" (Novasurol), 4 mal als Kalomel bzw. Ol. cin. angewandt.

Ein weiterer auswärts kombiniert behandelter Fall weist eine wesentlich schwächere Behandlung auf. Er hatte 5 Salvarsan- und 6 Hg-Einspritzungen erhalten und 3 Monate später etwa dieselbe Menge.

Größere Bedeutung scheint uns noch ein Fall aus der Privatpraxis von Professor *Zieler* zu haben, welcher aus dem Beginn der Salvarsanzeit stammt. Es handelte sich um eine 10—11 Wochen alte Primärsyphilis. Sitz des P.A. war die Unterfläche des Gliedes. Der Kranke hat 0,8 Altsalvarsan intramuskulär erhalten (schwere örtliche Nebenerscheinungen, hohes Fieber) und ist 11 Wochen später mit 7 Einspritzungen von Ol. cin. 0,07—0,1 (insgesamt 0,57 Hg) weiterbehandelt worden. $11^1/_2$ Jahre ist er beobachtet worden und bei regelmäßiger Untersuchung klinisch und serologisch völlig erscheinungsfrei geblieben. Im März 1922 erkrankte er auswärts an einem schlecht heilenden Panaritium, augenscheinlich P.A.; Anfang Juni stellte er sich mit einem papulösen Exanthem (WaR. +) vor. Es ist wohl kein Zweifel, daß wir es hier mit einem Fall von *Reinfektion* zu tun haben. Dafür spricht die mehr als 11 jährige Symptomfreiheit bei regelmäßiger körperlicher und serologischer Kontrolle, und die Art der Neuerkrankung (extragenitaler P.A. in Gestalt eines Panaritium mit nachfolgendem papulösem Exanthem).

Ein weiterer Fall von *wahrscheinlicher Reinfektion* soll nicht näher besprochen werden, da die Möglichkeit einer Superinfektion nicht mit hinreichender Sicherheit ausgeschlossen werden kann.

Sämtliche 13 Fälle sind erscheinungsfrei geblieben. Davon wurden 8 1—2 Jahre, 4 2—3 Jahre und 1 $11^1/_2$ Jahre beobachtet.

1 Fall wurde nach 1 Jahr 4 Monaten provoziert und lumbalpunktiert, 2 weitere nach 1 Jahr 8 Monaten bzw. 2 Jahren 1 Monat lumbalpunktiert. Sämtliche Untersuchungen sind negativ ausgefallen, desgleichen 2 Liquoruntersuchungen bei einem Fall während der ersten Kur.

Ähnlich verhielten sich 2 weitere lumbalpunktierte Fälle, die hierher gehören, die wir wenigstens kurz erwähnen wollen, wenn auch die bisherige Beobachtungszeit für ein abschließendes Urteil noch zu kurz ist. Beide waren $4^1/_2$ Monate nach Abschluß der Behandlung völlig erscheinungsfrei, der Liquor gesund.

Gruppe III: 3 Primärfälle mit zweifelhafter WaR.

In einem dieser Fälle ist uns das Verhalten der WaR. bei der ersten Kur nicht bekannt geworden, weil er anderwärts behandelt worden war, in 2 Fällen ist die WaR. während der ersten Kur nur ein bzw. zweimal ausgeführt worden. Diese Fälle können daher in die vorhergehenden Gruppen nicht eingeordnet werden.

Das Ansteckungsalter dieser Kranken liegt zwischen 3 und $6^1/_2$ Wochen. Bei 2 von uns von Anfang an beobachteten Fällen waren deutliche Schwellungen der Lymphknoten in der Leiste vorhanden.

Es haben 2 je 6 Neosalvarsan- und 10—12 Kalomel bzw. Kalomel- und Ol. cin.-Einspritzungen als erste Kur erhalten; später 6 Silbersalvarsan bzw. 2mal Sulfoxylatsalvarsan und 4mal Silbersalvarsan als zweite Kur. Der 3. Fall zuerst 6 Neosalvarsan und 12 Hg-Salicyl; 10 Wochen später 12 Neosalvarsan mit Novasurol einzeitig. Bei diesem fiel die Salvarsanprovokation und die Untersuchung der Rückenmarksflüssigkeit bei körperlicher Symptomfreiheit 1 Jahr nach abgeschlossener Behandlung negativ aus. Die beiden anderen Fälle sind 2 Jahre 2 Monate bzw. 3 Jahre 4 Monate weiterbeobachtet worden. WaR. und Sachs-Georgi-Reaktion jedesmal negativ, körperlich frei von Erscheinungen.

Zusammenfassung.

Unsere Ergebnisse sind folgende:

Eine sogenannte Abortivbehandlung bzw. eine Frühheilung der Syphilis mit 1 bzw. 2 kräftigen Kuren der üblichen Art (s. o.) *ist durchaus möglich. Bei entsprechender Berücksichtigung der notwendigen Vorbedingungen (Ansteckungsalter, Verhalten der Lymphknoten, der Seroreaktion, der Rückenmarksflüssigkeit und der Art und Stärke der Behandlung) ist eine Frühheilung mit fast 100% Wahrscheinlichkeit zu erwarten.*

Von 19 abortiv, d. h. mit einer Kur behandelten Fällen von seronegativer Primärsyphilis sind mit 2 Ausnahmen, die für eine „Abortivkur" von vornherein ungünstig lagen und deren Versagen ohne weiteres durch die völlig verzettelte Behandlung erklärt wird, 17 den Behandlungsansprüchen genügende ohne Rückfall verlaufen. Desgleichen 4 weitere Fälle, die im Anschluß an die Abortivkur eine 2. (Sicherheitskur) durchgemacht haben. Zum Teil hat es sich sogar um Kranke gehandelt, die wir nach der seit der Ansteckung verflossenen Zeit (mehr als 3—4 Wochen) nicht nur mit 1, sondern grundsätzlich mit 2 Kuren behandeln würden.

Von 31 seropositiven Primärfällen sind 18 nur mit einer Kur behandelt worden. Davon wurden 9 (= 50%) rückfällig. Dagegen blieben 13 Fälle, welche ausreichend, d. h. mit 2 Kuren behandelt worden waren, erscheinungsfrei. Bei einem von diesen ist es zweifellos nach $11^1/_2$ Jahren zu einer Reinfektion gekommen. Das Infektionsalter hat in dieser Gruppe 4—10 Wochen betragen.

Denselben günstigen Verlauf zeigen 3 weitere Fälle primärer Syphilis mit unbekannter bzw. zweifelhafter WaR., bei denen das Infektionsalter 3—$6^1/_2$ Wochen betragen hat.

Bei der Bewertung dieser Ergebnisse müssen wir uns in *den* Fällen, welche die von uns für notwendig gehaltenen Bedingungen (s. o.) für das Gelingen einer Abortivkur nicht im vollem Umfange erfüllen, Zurückhaltung auferlegen. Auch ist die Länge der Beobachtungszeit für diejenigen Fälle, deren Behandlung nicht mindestens 3 Jahre abgeschlossen ist, für ein endgültiges Urteil vielleicht zu kurz. Allerdings glauben wir — und die beiden geschilderten „Reinfektionen" bestärken uns in dieser Annahme — daß sich unter den Erfolgen ein hoher Prozentsatz Dauererfolge findet. Dabei werden sich die während der Beobachtungszeit provozierten und lumbalpunktierten Fälle für die Beurteilung des Behandlungserfolges am günstigsten stellen. Hier kam es uns unter anderem darauf an, dem mehr oder weniger fatalistischen Standpunkt gegenüber, welcher die Abortivbehandlung der seronegativen Primärsyphilis in das Reich des Dogma verweisen will, die Richtlinien und Grundsätze hervorzuheben, deren Beachtung volle Erfolge der Abortivbehandlung verspricht. Je allgemeiner sich diese Erkenntnis durchsetzt und je mehr bei der Behandlung der seronegativen Primärsyphilis darnach verfahren wird, um so seltener werden die sogenannten Versager werden und umso größer wird die Übereinstimmung der mit der Abortivbehandlung erzielten Erfolge sein.

Der Weg der Behandlung kann dabei selbstverständlich ein verschiedener sein. Es sei hier nur nochmals auf die ausgezeichneten Ergebnisse der Königsberger Klinik mit dem Scholtzschen Verfahren verwiesen (s. *Silberstein* A. f. D. 1923, Bd. **143** S. 334—364). Bei diesem Verfahren hat sich selbst bei frischer Allgemeinsyphilis noch in über 80% der Fälle mit *einer* Kur Heilung erreichen lassen. Unsere Schlüsse beziehen sich selbstverständlich nur auf das von uns verwendete Verfahren der Behandlung.

Von einer Besprechung der Literatur haben wir abgesehen, da das eingehend geschieht in dem demnächst erscheinenden von *Kolle* und *Zieler* herausgegebenen Handbuch der Salvarsanbehandlung.

(Aus der Universitäts-Hautklinik zu Königsberg i. Pr. [Prof. *W. Scholtz*].)

Zur Frage der salvarsanresistenten Lues.

Von
Dr. S. Silberstein
Assistent der Klinik.

(Eingegangen am 31. Dezember 1923.)

Wohl kaum bei einer zweiten Krankheit sind unter dem Einfluß der Therapie in einer so ausgeprochenen Weise Änderungen in der Art des Verlaufes festzustellen wie bei der Syphilis. Diese auffällige Beeinflußbarkeit des klinischen Verlaufes nicht nur im einzelnen Krankheitsfalle, sondern auch im epidemiologischen Bilde war schon unter dem Einfluß der Quecksilberbehandlung deutlich nachzuweisen. Bei ausreichenden Hg-Kuren, besonders bei systematisch chronisch-intermittierender Behandlung, pflegte die Lues in der Mehrzahl der Fälle zwar nicht völlig abzuheilen, aber nach Beseitigung der ersten Erscheinungen doch in ein latentes Stadium zu treten und meist keine Rückfälle mehr zu machen. Auch scheint nach derartiger Hg-Behandlung bei denjenigen Fällen, die später quartäre Erscheinungen zeigen, die Zeit bis zur Entwicklung dieser Krankheitssymptome verkürzt zu sein (*Lesser*, *Gennerich*, *Gärtner*), ohne daß wir eine Zunahme von Tabes und Paralyse nach Hg-Behandlung für erwiesen halten möchten. Aber auch eine Änderung des syphilitischen Krankheitsbildes in epidemiologischer Beziehung scheint eingetreten zu sein. Wenigstens spricht in diesem Sinne die Tatsache, daß in Ländern mit guten sanitären Verhältnissen und entsprechender Aufklärung des Publikums durch die Ärzte die schweren destruktiven Veränderungen des tertiären Stadiums selten geworden sind, die in unkultivierten Ländern das Krankheitsbild beherrschen.

Noch weitgehender hat sich das Bild der Lues wieder geändert unter dem Einfluß energischer Salvarsantherapie. Hier pflegt unserer Erfahrung nach in den Fällen, welche durch die erste Salvarsanbehandlung, wenigstens bei Hinzunahme von 1 oder 2 Sicherheitskuren, nicht geheilt werden, ein zunächst symptomloser Verlauf noch häufiger zu sein, als nach intermittierender Hg-Behandlung, und auch hier ist die Abkürzung des sekundären Frühstadiums in den Fällen, welche zu

tertiären und quartären Erscheinungen führen, offenbar noch ausgesprochener (*Gennerich, Dette, Silberstein*). Darüber hinaus sind aber dem aufmerksamen Syphilidologen nach unzureichender Salvarsanbehandlung auch Krankheitsbilder vertraut geworden, die vor der Salvarsanära nur selten auftraten. Ich erinnere nur an die häufigen Neurorezidive und an die Monorezidive an Haut und inneren Organen, besonders an die gehäuft auftretenden Monorezidive der Leber. Neben diesen Monorezidiven verdient auch das isolierte Liquor- oder Meningorezidiv Erwähnung.

Endlich ist *seit einigen Jahren*, also nach etwa 10jähriger Salvarsanbehandlung, einigen Autoren ein *Nachlassen in der Wirkung des Salvarsans* aufgefallen, und zwar einerseits in einzelnen Fällen eine ungenügende, selbst fehlende Einwirkung auf die Spirochäten und die klinischen Erscheinungen und andererseits ein geringerer Einfluß der Salvarsanbehandlung auf den syphilitischen Krankheitsprozeß im ganzen. In diesem Sinne spricht z. B. die Feststellung, daß viele Autoren ihre Salvarsankur im Laufe der Jahre immer intensiver gestaltet haben. Während zu Beginn der Salvarsanära nicht nur die seronegative Lues I abortiv mit einer Kur behandelt und hier über annähernd 100% Heilungen berichtet wurde, sondern auch bei seropositiver Lues I und vielfach auch Lues II mit offenbarem Erfolg abortive Kuren durchgeführt wurden, wird heute fast allgemein von einer abortiven Behandlung der seropositiven Luesstadien Abstand genommen und eine, ja zwei Nachkuren gefordert, um genügende Aussicht auf Heilung zu haben. Einige Autoren verlangen jetzt auch für die seronegative Lues I Sicherheitskuren. Das ist doch wohl nur so zu erklären, daß auch diese Autoren ein Nachlassen in der Wirkung ihrer ursprünglich heilenden Salvarsantherapie beobachtet haben. Nur findet man in der Literatur bis jetzt kaum eindeutige Angaben darüber. Nur wir selbst haben in einer früheren Arbeit (Arch. f. Dermatol. u. Syphilis **143**, Heft 3) bereits auf das Nachlassen der Wirksamkeit der Salvarsanbehandlung hingewiesen, und ferner hat *E. Hoffmann* in einer jüngst erschienenen Arbeit (Dermatol. Zeitschr. **39**, Heft 3) dieses Nachlassen der Salvarsanwirkung betont; aber zweifellos haben schon viele Autoren den gleichen Eindruck bekommen, sonst wäre das große Interesse, ja der Enthusiasmus für die neu eingeführten Wismutpräparate kaum verständlich.

Weit zahlreichere und präzisere Mitteilungen liegen über Beobachtungen salvarsanresistenter Einzelfälle vor. Neben kurzen Demonstrationen einschlägiger Fälle, die ich unten tabellarisch anführe, haben ausführlich und kritisch bisher über „salvarsanresistente Lues" berichtet *Lutz, Felke, Menze, Fischl, Löwenfeld, M. Jessner*, sowie *Gougerot-Géray*. Ich rechne hierher nicht die Berichte über gewöhnliche Rezidive nach

Salvarsan oder nach kombinierten Quecksilber-Salvarsankuren, sondern ich will nur die Fälle hierher rechnen, die entweder von vornherein durch Salvarsan unbeeinflußt blieben oder erst im Laufe der Behandlung ein Refraktärwerden gegen Salvarsan erkennen ließen — sei es, daß die Krankheit zunächst zwar auf Salvarsan reagierte und die Erscheinungen anfangs zurückgingen, nach einiger Zeit aber noch unter der spezifischen Behandlung neue luetische Erscheinungen auftraten, sei es, daß nach promptem Abheilen der ersten Erscheinungen und Abschluß der Kur in meist auffallend kurzer Zeit Rezidive auftraten, die der Salvarsanbehandlung nun hartnäckig Widerstand leisteten. Bei der Wichtigkeit dieser Frage will ich in folgendem kurz die bisher veröffentlichten Fälle, soweit sie mir aus der deutschen Literatur zugänglich waren, nach diesen Gesichtspunkten zusammenstellen. Ich beschränke mich dabei auf die Krankheitsfälle aus dem primären und sekundären Luesstadium. Es ist außerdem mehrfach, zum Beispiel von *Arndt*, über salvarsanresistente Luesfälle aus dem tertiären Stadium berichtet worden. Ich bezeichne mit „primär-resistent" die Fälle, bei denen das Salvarsan von vornherein versagte, mit „primär-sekundär-resistent" diejenigen, bei denen nach anfänglichem Rückgang der Erscheinungen noch unter der Kur hartnäckige Rezidive auftraten, mit „sekundär-resistent" schließlich diejenigen, bei denen Salvarsan zunächst bis zum Abheilen aller Erscheinungen wirksam war und erst nach einer Latenzzeit gegen Salvarsan refraktäre Rezidive auftraten.

Primär resistente Lues.

1.	*Fantl*, Dermatol. Wochenschr. **70**, 85.	Lues II. Spirochäten bleiben nachweisbar nach 0,6 Alt- + 0,45 Neo- + 0,45 Silbersalvarsan.
2.	*Fox*, ref. Arch. f. Dermatol. u. Syphilis **117**, 28.	Lues maligna (?), Verschlimmerung unter der Kur.
3.	*Lancha*, ref. Zentralbl. f. Dermatol. **1**, 436.	Lues II (?). Auftreten von Schleimhauterscheinungen unter der Kur.
4.	*Lancha*, ref. Zentralbl. f. Dermatol. **1**, 436.	Lues II (?). Auftreten von Schleimhauterscheinungen unter der Kur.
5.	*Lutz*, Schweiz. med. Wochenschr. 1920, Nr. 38.	Lues I/II. Unter der Kur: Arsenresistente Leptomeningitis luetica basalis.
6.	*Lutz*, Schweiz. med. Wochenschr. 1920, Nr. 38.	Lues I. seroposit. Nach 0,9 Neosalv. + 0,76 Hg. sal. Auftreten eines II. P. a. mit Spiroch., ferner nach zusammen 4,5 Neosalv. + 1,6 Hg.: Sekundärexanthem.
7.	*Menze*, Münch. med. Wochenschr. 1921, Nr. 40.	Lues II. Spirochäten und Papeln unbeeinflußt nach „4 wöchentl. Behandlung mit Neosalv. und Merkuriolöl".
8.	*Oppenheim*, Wien. klin. Wochenschr. 1910, Nr. 37.	Lues I/II. (Hg. resistent.) Zunahme und Vergrößerung der Efflorescenzen.
9.	*Salomon*, Münch. med. Wochenschr. 1923, Nr. 20.	Lues I. seronegat. „trotzt aller Behandlung" 1 Hg., 18 Embarin, 4 Kalomel, 12 Salvarsaninjekt.

10. *Zinsser*, Zentralbl. f. Dermatol. 8, 325.	Lues I extragen. Auftreten von Sekundärerscheinungen unter der Kur.
11. *Zinsser*, Zentralbl. f. Dermatol. 8, 325.	Lues II (rezidiv.) Verschlimmerung unter der Kur.
12. *Zinsser*, Dermatol. Zeitschr. **39**, H. 5.	? Auftreten einer neuen Papel.

Dazu gehören wahrscheinlich noch 2 anscheinend primär resistente Fälle von *Lancha*. Ferner erwähnen *Gougerot-Géray* kurz mehrere Fälle eigener Beobachtung und Fälle aus der belgischen Literatur — Partnerfälle — (*Dekeyser, Glibert, De Grave*).

Primär-sekundär resistente Fälle.

13. *Felke*, Arch. f. Dermatol. u. Syphilis **140**, H. 3. —	Lues 1. seronegat. während der Kur, nach 2,4 Neosalv. + 0,11 Sublimat (Linserkur) 2 Papeln am Penis bei dauernd neg. WaR.
14. *Felke*, Arch. f. Dermatol. u. Syphilis **140**, H. 3.	Lues I neg. (pos. Schwankung) nach 2,1 Neosalv., in der Nähe verheilter Sklerose Induration mit Spiroch., nach weiterer Kur später noch ein Sekundärrezidiv.
15. *Fernet*, zit. nach *Lutz*, s. oben.	? In 1 Jahr jeweils nach 5 Kuren (bis 23,5 g Novarsenobenz.) spirochätenhaltige Rezidive.
16. *Fischl*, Wien. med. Wochenschr. 1920, Nr. 30/31.	Lues II. „neuerdings" Sekundärerscheinungen nach 14 Hg. sal. und 4 Neos.-Injektionen.
17. *Fischl*, Wien. med. Wochenschr. 1920, Nr. 30/31.	Lues II. während der Kur mehrere neue z. T. ulcerierende Rezidive.
18. *Fischl*, Wien. med. Wochenschr. 1920, Nr. 30/31.	Lues II. nach 18 mal 0,5 Hg. sal. und 4 Neosalv.-Injekt. (Dosis ?) neues Exanthem bei negat. WaR. in Blut und Liquor.
19. *Fischl*, Wien. med. Wochenschr. 1920, Nr. 30/31.	Lues I. seroneg. Nach 27 g Hg. sal. und 2,4 g Neosalv. neues Exanthem bei neg. Blut und Liquor.
20. *Jessner*, Med. Klinik 1923, Nr. 25.	Lues II. (Rezidiv.) Während d. komb. Kur Ausschl., der sich ständig vergrößerte.
21. *Jessner*, Med. Klinik 1923, Nr. 25.	Lues II. ($2^3/_4$ Jahre altes Kind). Rezidiv während der Kur nach 0,85 Neosalv. und 0,02 Hg. sal.
22. *Jessner*, Med. Klinik 1923, Nr. 25.	Lues II. während der Kur resistentes Rezidiv nach 0,85 Salv. und 0,33 Hg.
23. *Jessner*, Med. Klinik 1923, Nr. 25.	Lues I. seroneg. Partner von 24. Während der Kur nach 2,4 Salv. und 0,22 Hg. Sekundärexanthem.
24. *Jessner*, Med. Klinik 1923, Nr. 25.	Lues II. Partner von 23. Nach anfänglichem Rückgang nach 1,95 Neosalv. Wiederaufflammen der Erscheinungen.
25. *Loewenfeld*, Dermatol. Zeitschr. **38**, Nr. 1.	Lues I/II. Partner von 33. 2 mal Rezidivexantheme während einer Kur von 3,3 Neosalv. und 1,7 g Ol. cinereum.
26. *Menze*, Münch. med. Wochenschr. 1921, Nr. 41.	Lues I/II. nach 1,35 Neosalv. neues Exanthem.
27. *Menze*, Münch. med. Wochenschr. 1921, Nr. 41.	Lues II. nach 3,45 Neosalv. neues Exanthem bei neg. WaR. in Blut und Liquor.
28. *Riecke*, Dtsche. med. Wochenschr. 1919, Nr. 26, S. 727.	Lues II. Nach der 15. Injektion einer komb. Hg. sal.-Neosalvarsankur Rezidiv mit rupiaähnlichen Efflorescenzen.

Sekundär resistente Lues.

29. *Fischl*, Wien. med. Wochenschr. 1920, Nr. 30/31.	Lues II. 6 Monate nach 20 halben Hg. sal.- + 4 Neosalv.-Injekt. Rezidiv. — Unmittelbar nach Wiederholung derselben Kur wieder Rezidiv bei neg. WaR. in Blut und Liquor.
30. *Gougerot-Géray*, Zentralbl. f. Dermatol. 8, 482.	? Ehegatten.
31. *Gougerot-Géray*, Zentralbl. f. Dermatol. 8, 482.	? Ehegatten.
32. *Heyn*, Zentralbl. f. Dermatol. 6, 66.	Lues I. seronegat. nach ausgiebigen Salv.- und Hg. sal.-Injekt. ungewöhnliches Exanthem.
33. *Heyn*, Zentralbl. f. Dermatol. 6, 66.	Lues I. nach kombinierter Kur handtellergroße Infiltrate und Efflorescenzen.
34. *Loewenfeld*, Dermatol. Zeitschr. 38, H. 1.	Lues I. seronegat. Partner von 25. 6 Wochen nach 1,95 Neosalv. und 1 g Ol. cinereum resistentes Rezidiv.
35. *Loewenfeld*, Dermatol. Zeitschr. 38, H. 1.	Lues I. seronegat. 3 Monate nach 3,9 Neosalv. und 1,0 Ol. cin. resistentes Rezidiv.
36. *Siemens*, Münch. med. Wochenschr. 1921, Nr. 44.	Lues I. seronegat. 4 Wochen nach erster Kur Rezidiv; sehr hartnäckig und mehrfach aufflammend.
37. *Zinsser*, Zentralbl. f. Dermatol. 8, 325.	Lues II. 5 Monate nach kombin. Kur Rezidiv. 6 Monate später zweites Rezidiv — das unter Salv. z. T. größer wurde.
38. *Salomon*, Münch. med. Wochenschr. 1923, Nr. 20.	Lues I. seronegativ. 3 Wochen nach 4,5 Neosalv. Solitärrezidiv. Darauf 16 mal Neosalv. + Cyarsal, 3 Mon. später wieder Solitärrezidiv an derselben Stelle. Partner von 39.
39. *Salomon*, Münch. med. Wochenschr. 1923, Nr. 20.	Lues I. seronegat. Inunktion + Neosalv. (? Dosis), Nachkur 11 Linserinjektionen, kurz darauf Rezidiv. Partner von 38.

Anscheinend sekundär-resistent ist ferner ein Fall von *Citron*, Med. Klinik 1923, Nr. 38/39. Zwei weitere Fälle erwähnt noch *Jessner*, ohne allerdings nähere Angaben zu machen.

Während die meisten der eben erwähnten Autoren das Vorkommen salvarsanresistenter Fälle noch für etwas Seltenes halten, nennt sie *Heyn*, gelegentlich einer Demonstration schon „relativ häufig".

Wir selbst haben derartig ausgesprochene salvarsanresistente Luesfälle nur recht selten gesehen, dagegen war uns schon seit einigen Jahren ein Nachlassen in der Wirkung des Salvarsans in der Hinsicht aufgefallen, daß bei gleicher Behandlung in einem erheblichen Teil der Fälle die Wassermannschen Reaktionen langsamer und schwerer negativ wurden, als früher und auch bei den negativ gewordenen Fällen später häufiger als in den früheren Jahren klinische oder serologische Rezidive beobachtet wurden. Eine genaue Durchsicht unserer Krankenblätter hat diesen Eindruck durchaus bestätigt, und da diese Feststellung für den ganzen Wert der Salvarsanbehandlung natürlich von größter Bedeutung ist, soll im folgenden hierüber kurz berichtet werden.

Zum Vergleich will ich die in einer früheren Arbeit (Arch. f. Dermatol. u. Syphilis 134, Heft 3) erhobenen Befunde heranziehen. Dort habe ich über die Erfolge der *Scholtz*schen Serienkur an 317 gut beobachteten Patienten aus den Jahren 1911—1916 berichtet. Den Wert dieser Kur maß ich an der Wirkung auf die luetischen Erscheinungen und an den Dauererfolgen. Unter den Wirkungen auf die luetischen Erscheinungen betonte ich besonders die prompte Beeinflussung der Seroreaktion durch diese kombinierte Kur. Diese 317 Patienten gehörten dem primären und den ersten 3 Jahren des sekundären Stadiums an, und es wurden bei ihnen 87% Heilungen (bei der Privatklientel von Prof. *Scholtz* allein: 90%) festgestellt. Die Wassermannsche Reaktion wurde gleichmäßig schnell beeinflußt. Fast ausnahmslos war sie schon nach der ersten Salvarsanserie negativ geworden. Insgesamt war dies in rund 85% der Fall. Selbst wenn ich zum Vergleich die hierfür ungünstigste Tabelle heranziehen will (Tabelle III der damaligen Arbeit, Lues II Krankheitsdauer bis zu 6 Monaten), so finde ich, daß unter 73 Patienten die positive Seroreaktion 54 mal, also immer noch in 74% bereits nach der *ersten* Salvarsanserie negativ geworden ist. Diese große Sicherheit, mit der die Wassermannsche Reaktion beeinflußt wurde, haben wir stets für ein wesentliches Kriterium für die gute Wirksamkeit der Serienkur nach *Scholtz* gehalten.

Demgegenüber haben wir jetzt ein von dem früher gewohnten ganz verschiedenes Bild. Jetzt wird die positive WaR. viel schwerer beeinflußt. Der Unterschied zwischen den Kurerfolgen von 1911—1916 und denen von 1921—1922 ist so auffällig, daß er gar nicht übersehen werden kann, wenn ich ihn an Hand von kurzen Krankentabellen demonstriere.

Zum Vergleich mit den Vorkriegserfolgen habe ich die Krankengeschichten von 20 privaten und 40 poliklinischen Patienten nach den in der oben erwähnten Arbeit für die tabellarische Zusammenstellung geltenden Gesichtspunkten genau durchgesehen. Ich nahm dazu der Reihe nach, wie sie in unseren Tagebüchern stehen, die ersten 60 Patienten, die nach Abschwächungen, die wir an der Serienkur während des Krieges vornehmen mußten, wieder mit der ursprünglichen, vollen Serienkur behandelt waren. Weggelassen habe ich nur die Patienten mit einer seronegativen Primärlues, da diese ja keinen Aufschluß über die Beeinflussung der Seroreaktion geben. Ferner ließ ich diejenigen beiseite, die schon anderweitig mit Salvarsan behandelt worden waren.

Von diesen 60 Patienten hatten:

eine seropositive Lues I 11,
eine frische Lues II 44,
eine frische Lues latens . . . . 5.

Bei den Patienten mit den frischen Sekundärerkrankungen lag die Infektion höchstens 1 Jahr zurück.

Die Serienkur wurde derart durchgeführt, daß die Patienten in 2 oder 3 Tagen 3—4 Injektionen von insgesamt 0,65—1,0 Altsalvarsan erhielten, dann folgten 4 Wochen energischer Behandlung mit Schmierkur und Hg-Injektionen. Nach 4 Wochen erhielten die Patienten wieder eine Salvarsanserie von etwa 0,65—0,8 Altsalvarsan und dann nochmals 2—3 Wochen Hg. War die Wassermannsche Reaktion zu Beginn der 2. Salvarsanserie noch nicht negativ, so folgte nach 3 Wochen Hg-Kur eine 3. Salvarsanserie von etwa zusammen 0,6 Altsalvarsan, und wenn noch bei dieser 3. Salvarsanserie die WaR. positiv ausfiel, so schlossen wir nach weiteren 2 Wochen Hg-Kur noch eine 4. Salvarsanserie an. Die Größe der Salvarsandosis richtete sich nach der Körperkonstituion und nach dem Geschlecht der Patienten. 20 poliklinische Patienten erhielten Anfangsserien von 0,9—1,0 Altsalvarsan, die übrigen 40 Patienten 0,65—0,85. Ein nennenswerter Unterschied bezüglich der Beeinflussung der WaR. und des Verlaufs zwischen den Kranken, die höhere Dosen (0,9—1,0 Altsalvarsan) und denen, die nur 0,65—0,85 erhalten hatten, war dabei nicht vorhanden, so daß wir diese beiden Gruppen zusammenfassen können.

Wenn wir nun die Ergebnisse bei diesen 60 Kranken, die in den letzten 2 Jahren in gleicher Art und mit mindestens gleich großen Salvarsandosen wie die Kranken aus den Jahren 1911—1916 behandelt worden sind, übersichtlich zusammenstellen, so ergibt sich bezüglich der Beeinflussung der WaR. folgendes[1]).

Die WaR. wurde negativ in den Jahren 1911—1916:

von 236 Patienten nach der 1. Serie . . . . 198 mal = 85%
von dem Rest von 38 Patienten nach der 2. Serie . . . . . 30 mal = 78%
von dem Rest von 8 Patienten nach der 3. bis 4. Serie . . . 8 mal = 100%

Die WaR. wurde negativ in den Jahren 1921—1922:

von 60 Patienten nach der 1. Serie . . . . 14 mal = 23,3%
von dem Rest von 46 Patienten nach der 2. Serie . . . . . 25 mal = 54%
von dem Rest von 21 Patienten nach der 3. bis 4. Serie . . 7 mal = 33%

In den Jahren vor dem Kriege wurde überhaupt nicht beobachtet, daß bei Frühfällen die WaR. noch nach 3—4 Salvarsanserien positiv war, so daß es äußerst selten war und überhaupt andere Gründe mitsprachen, wenn wir 4 Salvarsanserien gaben. Bei den 60 Patienten der Jahre 1921 und 1922 blieb die WaR. aber auch nach 3—4 Serien noch 14 mal unbeeinflußt positiv, also in 23% der Gesamtfälle[2])!

Auch die Dauererfolge sind erheblich schlechter geworden. Da bisher nur von den poliklinischen Patienten genügende Nachuntersuchungen

[1]) Die genauen Krankentabellen, die wegen Raummangel keine Aufnahme finden konnten, liegen in der Dermatologischen Universitätsklinik in Königsberg und können dort zur Einsicht eingefordert werden.

[2]) *Anmerkung bei der Korrektur:* Auch die inzwischen weitergeführten Beobachtungen brachten hinsichtlich der Beeinflussung der WaR. ähnlich ungünstige Resultate.

vorliegen, will ich nur von diesen 40 die Dauererfolge zusammenstellen. Es erschienen bis jetzt 38 wieder zu Nachuntersuchungen, die sich aber zum Teil erst über eine sehr kurze Zeit erstrecken. Bei diesen 38 nachuntersuchten Patienten konnten wir bis jetzt 12 klinische oder serologische Rezidive feststellen. Wenn wir hierzu noch diejenigen zählen, deren WaR. hartnäckig nicht zu beeinflussen war und auch bei wiederholten Nachuntersuchungen positiv blieb, so kommen noch 7 Patienten hinzu, so daß wir im ganzen 19 nicht geheilte Patienten oder 47,5% Mißerfolge unserer doch ursprünglich als Abortivkur gedachten Behandlung zu verzeichnen haben. Ziehen wir wieder unsere Vorkriegskuren zum Vergleich heran, so haben wir dort bei gleichartigen Patienten nur 16% Mißerfolge und das bei zum Teil etwas schwächeren Kuren. Ferner muß hier noch berücksichtigt werden, daß bei den meisten Nachkriegspatienten erst eine sehr kurze Zeit nach Schluß der Kur verstrichen ist; wir müssen also nach den bisherigen Erfahrungen noch auf weitere Rezidive gefaßt sein. Abzulehnen ist hier der Einwand, daß früher vielleicht bei uns die WaR. schwächer eingestellt war, und daher öfter die Seroreaktion schon nach 1—2 Serien negativ gewesen ist; denn die alten Kranken sind großenteils bis in die letzten Jahre beobachtet worden und haben mit unserer jetzigen WaR., die mit drei Antigenen angestellt wird und zu der wir noch die Ausflockung hinzuziehen, gleiche Resultate wie früher gegeben.

Wenn die Wassermannsche Reaktion bei jedem Patienten so regelmäßig und genau beobachtet wird, wie es bei uns üblich ist, kann sie wohl als ein objektives Zeichen für die Wirksamkeit der Behandlung gewertet werden.

Es war natürlich, daß wir bei den schlechten Gesamterfolgen der letzten Jahre unsere Aufmerksamkeit auch darauf richteten, ob etwa die klinischen Erscheinungen und die Spirochäten gleichfalls geringer beeinflußt würden. Bezüglich der klinischen Erscheinungen haben wir keine Abschwächung der Salvarsanwirkung gegen früher feststellen können, aber geringe Unterschiede sind schwer zu beurteilen und das Urteil unterliegt auch dem subjektiven Empfinden des Beobachters. Objektivere Ergebnisse liefert schon die Beobachtung der direkten Beeinflussung der Spirochäten. Wir haben auf diese Beobachtung immer großen Wert gelegt, indem wir sorgfältig das Verschwinden der Spirochäten aus den oberflächlichen Efflorescenzen kontrollierten. Die Mitteilungen, die darüber aus unserer Klinik veröffentlicht worden sind, lassen sich zwar nicht ohne weiteres vergleichen, da die Beobachtungen von verschiedenen Untersuchern ausgeführt, zum Teil auch unter verschiedenen Bedingungen angestellt worden sind. Es scheint aber doch so, als ob in den ersten Jahren der Salvarsanpraxis die Spirochäten meist *etwas* schneller aus den Efflorescenzen

verschwunden sind. Wir haben zuletzt auch besonders darauf geachtet, ob vielleicht die Spirochäten aus Rezidivpapeln, die nach früherer Salvarsanbehandlung auftraten, langsamer verschwänden, als aus erstmalig behandelten. Wir haben aber keinen Unterschied finden können.

Aus diesen unseren Beobachtungen geht also hervor, daß bei *gleicher Kur* und *gleichartigem Patientenmaterial die WaR. in den letzten Jahren durch unsere Salvarsanserienkur viel langsamer beeinflußt worden ist und Rezidive entschieden häufiger geworden sind.* Dabei hat sich die Einwirkung auf die klinischen Erscheinungen nicht nachweislich geändert und auch das Verschwinden der Spirochäten aus den oberflächlichen Efflorescenzen scheint kaum verlangsamt zu erfolgen.

Worauf kann nun diese sicher festgestellte, abgeschwächte Wirkung der Salvarsan-Quecksilberkur zurückgeführt werden? Der Grund hierfür kann

1. im Salvarsan,
2. im Patienten,
3. in den Krankheitserregern

liegen.

Bei den Besprechungen der verschiedenen Salvarsanschädigung ist mehrfach auch die Möglichkeit in Rechnung gezogen worden, daß die Zusammensetzung des Salvarsans verändert worden sei. Die Höchster Werke haben zwar angegeben, daß vorübergehend die Zusammensetzung des Salvarsans geändert worden ist, wir glauben aber doch nicht, daß dieser Umstand bei unseren Beobachtungen eine Rolle spielt. Denn man sieht mitunter, daß Salvarsaninjektionen aus derselben Fabrikationsnummer, ja sogar aus derselben Ampulle bei verschiedenen Patienten ganz verschieden wirken. Wir haben ferner auch vielfach noch alte Ampullen Altsalvarsan, die wir schon jahrelang liegen hatten, angewandt. Wir haben keinen Unterschied in der Wirkung gegen neues Altsalvarsan sehen können. Wir glauben daher nicht, daß die abgeschwächte Wirkung des Salvarsans ihren Grund im Medikament selbst hat.

Viel eingehender muß man sich schon mit der Möglichkeit auseinandersetzen, daß die Ursache für die veränderte Wirksamkeit des Salvarsans oder anders ausgedrückt für das vermehrte Auftreten „salvarsanresistenter“ Luesfälle im *Patienten* selbst zu suchen ist. Daß die Gründe gelegentlich in anatomischen Bedingungen (zum Beispiel Entwicklung fibröser Sklerosen oder Condylome) oder in dem Zusammentreffen mit Tuberkulose liegen können, wie *Fabry* meint, ist für einzelne Fälle durchaus möglich, trifft aber für unser Krankenmaterial keineswegs zu, da es sich bei unseren Kranken um zunächst normale Luesfälle handelte. Dagegen wäre es sehr wohl möglich, daß der Organismus

bei einem großen Teil unseres Volkes durch Krieg und Hungerblockade in der Weise gelitten hätte, daß er das eingeführte Salvarsan nicht mehr in der zur Wirkung notwendigen Weise zu verarbeiten vermag. Schon *Ehrlich* hat dem Organismus eine wichtige Rolle bei der Einwirkung des Salvarsans auf die Spirochäten zugeschrieben. Da Salvarsan in vitro Spirochäten nicht abtötet, sondern höchstens in verhältnismäßig hohen Konzentrationen entwicklungshemmend auf sie wirkt, dagegen nach Einführung in den Organismus so außerordentlich kräftig auf sie einwirkt, nahm er an, daß es im Organismus in eine „avidere" Form, vielleicht durch Einwirkung „schwacher Oxydation", umgewandelt wird, in der es noch in sehr großer Verdünnung wirksam bleibt. *Lutz*, der mehrere Fälle salvarsanresistenter Lues kritisch bespricht, sieht im Versagen des Organismus, im oben angedeuteten *Ehrlich*schen Sinn bei der Vernichtung der Spirochäten mitzuarbeiten, den Grund für das Refraktärwerden. „Die Fähigkeit der Zellen, das eingeführte Salvarsan in den aktiven Körper umzuformen, versagt." Leider fehlt uns aber jede Möglichkeit festzustellen, worauf dies Versagen des Organismus beruht. Es wäre möglich, daß der Organismus aus irgendwelchen Gründen die Fähigkeit verloren hat, aus dem injizierten Salvarsan die wirksame „avide" Form, bzw. Verbindung zu bilden, aber bisher kennen wir diese wirksame Verbindung noch gar nicht. Schon in weit zurückliegenden Versuchen hat *Scholtz* (Zeitschr. f. ärztl. Fortbildung 1911, Nr. 9) das Serum von Syphilitikern unmittelbar und 1—2 Stunden nach einer Salvarsaninjektion darauf untersucht, ob in ihm diese wirksame Form des Salvarsans nachzuweisen sei. Er vermischte in vitro einen Tropfen dieses Serums mit spirochätenhaltigem Reizserum, konnte aber nicht finden, daß die Spirochäten abgetötet oder aufgelöst wurden. Ich habe an mehreren Patienten jetzt diese Versuche noch einmal aufgenommen und bin zu demselben negativen Resultat gekommen.

Ich ging dabei so vor, daß ich einem Patienten entweder nach einer ersten Salvarsaninjektion, oder auch nach einer wiederholten Injektion (z. B. der 3. Injektion einer 2. Salvarsanserie) Blut entnahm, und zwar 2 Minuten, $^1/_2$ Stunde, $1^1/_2$ Stunden und 3 Stunden nach der Injektion. Dann mischte ich das Serum dieser Blutproben entweder mit dem vor der Salvarsaninjektion gewonnenen Reizserum derselben Patienten selbst oder in der Mehrzahl der Versuche mit spirochätenhaltigem Reizserum unbehandelter Patienten. Bei einer Beobachtung im Dunkelfeld bis zu 24 Stunden war aber kein Unterschied im Verhalten der Spirochäten gegen Spirochäten in gleichzeitig angefertigten Kontrollpräparaten zu sehen. Weder war ihre Beweglichkeit anders, noch zeigten sie sonst Zeichen, die als Abtötung oder Auflösung zu deuten waren. Aus den Papeln der behandelten Patienten verschwanden aber die Spirochäten stets in der gewohnten kurzen Zeit.

In umfassenderem Sinne versuchen *Felke* und *Löwenfeld* die Beteiligung des Organismus am Versagen der Salvarsantherapie zu deuten. Hierbei betrachtet *Felke* unter dem Titel „refraktär" nicht nur diejenigen Patienten, deren sichtbare Erscheinungen durch Salvarsan

überhaupt nicht oder nur mangelhaft beeinflußt werden, sondern er rechnet ähnlich, wie wir es auch tun, auch diejenigen hierher, bei denen die WaR. durch die Kur nicht verändert werde und dieses hartnäckige Bestehenbleiben das Vorhandensein von Spirochäten beweise. Nach den pharmakologischen Untersuchungen *Sieburgs* hält *Felke* es für erwiesen, daß erst die im Körper entstehenden Salvarsanabkömmlinge chemotherapeutisch wirksam sind, aber auch deren direkte parasiticide Wirksamkeit bezweifelt er. Er nimmt vielmehr an, daß durch das Medikament ein Reiz auf die Körperzellen ausgeübt würde, die dann selbst erst den Kampf gegen die Spirochäten durchzuführen hätten. Ein Versagen der Therapie führt er also auch auf ein Versagen der Körperzellen infolge mangelnder Reizbarkeit zurück. Bei den deutschen Patienten glaubt *Felke* diese mangelnde Reizbarkeit auf die Folgen der Hungerblockade zurückführen zu müssen, zumal da er in nichtblockierten außerdeutschen Gegenden die gleiche Therapie durchaus wirksam fand. Zum Beweis hierfür vergleicht er die Wirksamkeit etwa gleich starker Kuren an 23 Patienten, die er im Jahre 1918 in Smyrna und an 29 Patienten, die er 1919 in Rostock behandelte. Bei den 23 Smyrnaer Fällen blieb die WaR. positiv in 34,8%. Bei den 29 Rostocker Patienten blieb sie positiv in 69%.

Ähnlich wie *Felke* betont auch *Löwenfeld* die wichtige Rolle, die dem Organismus bei der Bekämpfung der luetischen Infektion zufalle. Er legt den größten Nachdruck auf das Verhalten des ganzen Organismus und auf seine Fähigkeit zur Antikörperbildung. Falls diese Fähigkeit „durch Bildung von Abwehrstoffen den Effekt der zweifellos wirksamen Therapie zu ermöglichen“ nicht vorhanden oder durch interkurrente Schädigung herabgesetzt sei, so läge hierin der bestimmende Faktor für den Verlauf der refraktären Fälle.

Diese mangelnde Reaktionsfähigkeit des Körpers auf die Wirkung der Hungerblockade zurückzuführen, geht nach unserer Meinung kaum an. Dagegen spricht schon die Beobachtung von *Frey*, der auch an seinem Schweizer Material, das nicht unter der schädigenden Hungerblockade zu leiden hatte, einen auffälligen Rückgang in der Wirksamkeit des Salvarsans festgestellt hat. Aber vor allem spricht gegen diese Annahme die *ungenügende Wirkung* des Salvarsans gerade *nach dem Kriege*, wo hier im Osten wenigstens bei der Landbevölkerung kaum noch die Rede von ungenügender Ernährung sein kann. Wir halten aber auch die kleine Statistik von *Felke* nicht für beweiskräftig, da ein derart verschiedenes Menschenmaterial wie in Smyrna und Rostock nicht ohne weiteres verglichen werden kann.

Es bleibt also schließlich noch als Ursache für die ungenügende Wirkung des Salvarsans in manchen Syphilisfällen das *Verhalten der Spirochäten* zu untersuchen. Wenn auch manches gegen eine direkte

bactericide Wirkung des Salvarsans spricht, so führt doch die Schnelligkeit der Wirkung auf die Spirochäten und die Spezifität der Wirkung fast nur auf Spirochäten immer wieder zu der Vorstellung einer unmittelbaren Einwirkung des Medikamentes auf die Spirochäten selbst. Trifft dies aber zu, so ist die Möglichkeit einer allmählich entstehenden und mehr oder weniger ausgesprochenen Salvarsanfestigkeit der Spirocheata pallida auch nicht von der Hand zu weisen. Diese Annahme gewinnt an Wahrscheinlichkeit durch die Tatsachen, daß bei Trypanosomen bekanntlich eine Arsenfestigkeit ziemlich leicht zu erzielen ist, und daß es *Gonder* gelang, auch Spirochäten, nämlich die Spirochaeta recurrentis und die Spirochaeta gallinarum durch ganz allmähliche Angewöhnung in 100 Passagen mehr und mehr unempfindlich gegen Salvarsan zu machen. Bezüglich der Spirochaeta pallida selbst ist durch die Untersuchung von *Launoy* und *Levaditi* mit Hg und von *Sei* mit Wismut wenigstens bewiesen, daß die Pallida durch Passageversuche gegen diese Mittel gefestigt werden kann, also eine spezifische Chemofestigkeit der Spirochaeta pallida tatsächlich zu erzielen ist. Mit Salvarsan ist das bisher, so weit ich die Literatur übersehen kann, nicht einwandfrei gelungen. Außer den Versuchen von *Margulies*, die aber bei demselben Tiere die Festigung zu erreichen suchte, da wegen der Langsamkeit der Infektion für Passageversuche etwa ein Jahrzehnt notwendig gewesen wäre, liegen andere Versuche, die Pallida gegen Salvarsan zu festigen, bisher nicht vor. Daß es aber im Tierversuch nachweisbar gelingt, den Charakter eines Pallidastammes weitgehend zu beeinflussen, zeigen die Versuche von *Plaut* und *Mulzer*. Ihnen gelang es bekanntlich, durch subtherapeutische Salvarsandosen einen bisher im Tierversuch ohne Schädigung des Nervensystems wirksamen Pallidastamm ausgesprochen neurotrop zu machen.

Die wenigen klinischen Beobachtungen, die bei salvarsanresistenten Luesfällen gegen eine Festigkeit der Spirochäten als Ursache der mangelnden Salvarsanwirkung zu sprechen scheinen und häufig in diesem Sinne zitiert werden, können nicht durchaus als Beweise gegen die Möglichkeit einer Salvarsanfestigkeit der Spirochäten angesehen werden. Es sind das hauptsächlich *Partnerfälle*, in denen der eine Partner salvarsanfest war, bei dem anderen Partner aber die Krankheit in gewohnter Weise auf Salvarsan reagierte. Gegen die Beweiskraft dieser Fälle, betont *M. Jessner*, wie uns scheint durchaus mit Recht, daß man nicht einfach einen Partner mit dem anderen vergleichen kann. Man muß vielmehr darauf achten, wann der eine Partner den anderen infiziert hat. In den meisten dieser Partnerfällen ist der zweite, nichtresistente Partner vor Einleitung der Behandlung infiziert worden. Es besteht dann aber die Möglichkeit, daß aus Gründen und unter Bedingungen, die uns heute noch unbekannt sind, die Spirochäten bei

dem refraktären Fall erst unter dem Einfluß der Behandlung den Grad von Festigung erreichten, der die Krankheit gegen die übliche Behandlung resistent erscheinen läßt. Viel beweisender in unserem Sinne scheinen uns aber die Partnerfälle zu sein, die beide salvarsanresistent waren. Derartige Fälle werden zum Beispiel von *Gougerot-Géray* angeführt und ich weise besonders auf die von diesen Autoren erwähnten salvarsanresistenten Familieninfektionen aus derselben Infektionsquelle hin. Daneben ist es natürlich auch möglich, daß gelegentlich auch einmal der Organismus versagt und dadurch das verschiedene Verhalten der Partnerfälle mitunter zu erklären ist.

Weiter hat *Löwenfeld* gegen die Annahme der Salvarsanfestigkeit eingewandt, daß diese resistenten Fälle schließlich doch auf unsere Therapie reagieren. Erstens trifft das überhaupt nur für einen Teil zu, zweitens sind die meisten Rezidive der fraglichen Fälle mit Salvarsan und Quecksilber kombiniert behandelt worden, so daß eine Abgrenzung, welches Mittel denn schließlich gewirkt hat, nicht mit vollkommener Genauigkeit durchzuführen ist, und drittens braucht die Salvarsanfestigkeit keine absolute zu sein. Durch eine allmähliche Kumulierung des Salvarsans kann vielleicht eine relative Salvarsanfestigkeit schließlich überwunden werden. Auch die Anwendung mehrerer Medikamente kann, wie das von anderen Krankheiten bekannt ist, die Arzneifestigkeit gegen eins von diesen Mitteln aufheben. Ich erinnere an die Mitteilungen *Ehrlichs*, daß Salvarsaninjektionen die Chininfestigkeit der Malariaplasmodien aufheben können, oder daß auch gegen Quecksilber refraktäre Luesfälle durch an und für sich ungenügende Salvarsaninjektionen der Heilwirkung des Quecksilbers wieder zugänglich gemacht werden konnten.

Zusammenfassend müssen wir sagen, daß zwar eine Festigung der Spirochaeta pallida gegen Salvarsan noch nicht exakt bewiesen ist, daß aber mit dieser Annahme doch durchaus zu rechnen ist, nachdem andere Spirochäten gegen Salvarsan und die Pallida gegen Quecksilber und Wismut gefestigt werden konnten.

Neben der direkten Salvarsanfestigung der Spirochaeta pallida müssen wir vielleicht auch damit rechnen, daß die Resistenz der einzelnen Syphilisspirochäten von vornherein eine verschiedene ist, wie *Ziemann* das annimmt. Einerseits ließe sich durch diese Annahme der verschiedene Ablauf der Krankheit und das verschiedene Verhalten der Infektion gegen die Behandlung erklären, andererseits wäre es dann auch möglich, daß im Laufe der Jahre weniger widerstandsfähige Stämme allmählich ausgerottet und heute zum Teil von Natur aus relativ widerstandsfähigere und daher verhältnismäßig salvarsanfeste Spirochätenstämme vorhanden seien.

In diesem Sinne sprechen auch unsere Beobachtungen, daß nach Rezidiven bei Serienkuren, die nun einer erneuten Salvarsankur unter-

zogen wurden, wieder in mehr als 50% der Fälle zweite Rezidive auftreten. Das könnte nach unserem Dafürhalten eher durch das Zurückbleiben eines besonders resistenten Stammes erklärt werden als durch die Annahme der Festigung des Spirochätenstammes dieses speziellen Krankheitsfalles, die man wohl durch eine Kur nicht erreichen kann.

Wenn wir jetzt noch einmal zu unseren eigenen Kranken zurückkommen, so müssen wir vor allem einen Umstand hervorheben: Die von den oben erwähnten Autoren mitgeteilten Fälle von Salvarsanresistenz sind im einzelnen sehr interessant und auch sehr wichtig für die Deutung dieser Frage. Es sind aber alles nur Beobachtungen an vereinzelten Patienten. Wir dagegen bringen ein Material, das aus Reihenbeobachtung gewonnen ist und an einer großen Zahl gleichartiger Patienten eine *deutliche Abnahme der Salvarsanwirkung im allgemeinen* erkennen läßt. Bei unseren Kranken kann nach unserer Ansicht ein Versagen des Organismus kaum in Frage kommen. Wie ich schon oben erwähnte, sind etwaige Schädigungen durch die Hungerblockade bei ihnen nicht mehr anzunehmen. Es handelt sich durchweg um sonst gesunde, kräftige Menschen im rüstigsten Alter. Es bleibt uns als Erklärung also nur die Annahme einer spezifischen Festigung der Spirochäten.

Wir sind uns bewußt, keine endgültige Antwort auf die aufgeworfenen Fragen gebracht zu haben. Unsere Mitteilung soll auch nur ein Beitrag zur Diskussion darüber sein; unsere Beobachtungen sind ja nur an einem relativ kleinen Material mit einer ganz bestimmten Therapieform erhoben, wenn sie auch ganz eindeutig zu sein scheinen. Wir wollen vielmehr eine Anregung zur Aussprache und Mitteilung gleichartiger Beobachtungen geben; denn einer Klärung kann diese so überaus wichtige Frage nur durch weitere genaue und umfangreiche Beobachtungen über die allmählich aufgetretene Abschwächung der Salvarsanwirkung näher gebracht werden.

Therapeutisch haben wir heute schon die Folgerung gezogen, daß wir uns nicht mehr auf Hg und Salvarsan beschränken, sondern sehr ausgedehnt Wismut zur Behandlung heranziehen. Auch in der Hoffnung, „daß es möglich ist, eine schon bestehende, bestimmte Chemofestigkeit der Parasiten durch eine andere Behandlung aufzuheben, oder vielleicht durch gleichzeitige Kombinationsbehandlung die Entstehung einer solchen überhaupt zu verhindern“. (*Ehrlich.*) Ferner halten wir es noch mehr als bisher für notwendig, den ersten Salvarsanschlag so kräftig wie irgend möglich zu führen. Denn wir müssen es, so weit wir das ohne Schädigung des Patienten tun können, vermeiden, daß durch einschleichende oder verzettelte Behandlung die Spirochäten sich an das Medikament gewöhnen und unsere Therapie dann wirkungslos verpufft.

Literatur.

Die hauptsächlichste Literatur siehe bei: *Lutz*, Schweiz. med. Wochenschr. 1920, S. 838. — *Felke*, Arch. f. Dermatol. u. Syphilis **140**, H. 3. — *Löwenfeld*, Dermatol. Zeitschr. **38**, H. 1. — Ferner: *Ehrlich*, Zentralbl. f. Bakt., Parasitenk. u. Infektionskrankh., Orig. **59**, 94 (Bericht über den Dresdner Mikrobiologentag). — *Fabry*, Med. Klinik 1923, S. 121. — *Frey*, Schweiz. med. Wochenschr. 1920, Nr. 52/53. — *Gonder*, Zentralbl. f. Bakt., Parasitenk. u. Infektionskrankh., Orig. **62**, H. 1/2. — *Gougerot-Géray*, Paris méd. 1923/9, ref. Zentralbl. f. Dermatol. **8**, 482. — *Heyn*, Zentralbl. f. Dermatol. **6**, 66. — *Hoffmann*, Dermatol. Zeitschr. **39**, H. 3. — *Jessner*, Med. Klinik 1923, S. 857. — *Löwenfeld*, Med. Klinik 1923, H. 36. — *Lancha*, Zentralbl. f. Dermatol. **1**, 436. — *Launoy* und *Levaditi*, zitiert nach Frey, Arch. f. Dermatol. u. Syphilis **144**, H. 4. — *Salomon*, Münch. med. Wochenschr. 1923, Nr. 20. — *Scholtz*, Zeitschr. f. ärztl. Fortbild. 1911, Nr. 9. — *Sei*, Münch. med. Wochenschr. 1923, Nr. 42. — *Silberstein*, Arch. f. Dermatol. u. Syphilis **143**, H. 3.

(Aus der Dermatologischen Universitätsklinik zu Breslau [Dir.: Prof. *Jadassohn*].)

Zur Kenntnis der „blauen Naevi“.

Von

Dr. Herbert Stranz.

(Eingegangen am 14. Januar 1924.)

Ich habe in den letzten vier Jahren 11 blaue Naevi untersucht, einmal, um ihr Verhalten zur Dopareaktion, dann aber auch, um festzustellen, wie weit sie immer dem bekannten, von *Tièche*[7]) aus der Berner Dermatologischen Klinik geschilderten histologischen Bilde entsprechen bzw. ob es gelingen kann, unter einem größeren Material Abweichungen zu finden, wie sie *Dubreuilh*[10]) einmal konstatiert hat.

Da ich bei der Anstellung der Dopareaktion den auch von anderer Seite und besonders von *Bloch* selbst betonten Schwierigkeiten begegnete, sind meine Resultate in dieser Beziehung überholt; denn *Bloch*[4]), *Miescher*[5]), *Sato*[6]) u. a. haben inzwischen den Nachweis geführt, daß das Pigment des blauen Naevus dopapositiv ist.

Erfolgreicher waren meine histologischen Untersuchungen. Und zwar habe ich achtmal vollständig das gleiche Bild gefunden wie *Tièche;* dreimal aber war die Struktur des blauen Naevus abweichend. Von diesen 3 Fällen bietet der eine auch makroskopisch-klinisch ein ganz besonderes, soweit ich sehe, bisher noch nicht beschriebenes Aussehen. Diesen muß ich etwas eingehender schildern.

Auf dem Handrücken eines erwachsenen Mannes sieht man eine etwa 4 : 2 cm im Durchmesser haltende Hautpartie, die von braunen Lentigines in der Größe eines Stecknadelkopfes bis zu der einer kleinen Linse dicht übersät ist, und zwar so, daß etwa 100 Lentigines zu zählen sind. Fast in der Mitte dieses Herdes wölbt sich ein erbsengroßer Naevus von ausgesprochen graublauer Farbe halbkuglig vor. Auf den abhängigen Teilen dieses blauen Naevus sind 3 braune Fleckchen, die ganz den Lentigines der Umgegend gleichen. Die ganze Hautpartie ein wenig gerötet und gefeldert (chagriniert).

Histologischer Befund: Die Schnitte werden so durch den blauen Naevus geführt, daß auf einigen Präparaten die oberflächlichen braunen Fleckchen auf den Abhängen, auf den meisten Schnitten aber sicherlich die Lentigines zu beiden Seiten der blauen Vorwölbung mitgetroffen wurden.

Hornschicht leicht verbreitert, Epithel fast frei von Pigment mit Ausnahme der den Lentigines entsprechenden Stellen. An diesen eine geringe Pigmentierung in der Basalzellenschicht. Epidermis, sonst normal, im Bereich des blauen Naevus verschmälert, Retezapfen hier abgeflacht. Unmittelbar unter der Basalzellenschicht überall kleinere und größere Nester von Naevuszellen mit reichlich Naevusriesenzellen. In den dicht unter dem Epithel liegenden Naevuszellen stellenweise braunes Pigment, während die mehr in der Tiefe befindlichen meist pigmentfrei sind.

Diese Naevuszellnester finden sich reichlich nicht nur in den Partien, die den seitlichen Lentigines entsprechen, sondern auch im Bereich des zentral liegenden blauen Naevus dicht unter dem Epithel. In den tieferen Schichten der Cutis werden die Naevuszellansammlungen immer größer. Hier unterscheidet sich der Anblick des Gewebes unterhalb der seitlichen Lentigines ganz wesentlich von dem innerhalb der blauen Vorwölbung. Wenn es auch auffallend ist, daß im Bereich der ganz glatten braunen Flecken so gewaltige Naevuszellanhäufungen sich in den tieferen Cutisschichten finden, so bestehen hier sonst keine Abweichungen von dem normalen Bild der weichen Naevi. Dagegen kann man im Bereich des blauen Naevus in den tieferen Schichten schon mit dem bloßen Auge einen dunklen, scharf abgegrenzt erscheinenden, ovalen Fleck feststellen. Bei schwacher Vergrößerung stellt dieser dunkle Fleck ein großes Naevuszellager dar, das von reichlichen Pigmentansammlungen gleichsam durchschossen ist. Eine scharfe Abgrenzung ist tatsächlich nicht vorhanden, da die seitlichen Naevuszellherde hier und da in Streifen und Zügen in das zentrale Lager übergehen. Nur die zentralen Pigmentanhäufungen, die nach allen Seiten hin fast unvermittelt aufhören, täuschen eine scharfe Abgrenzung der mittleren Partie vor. Die Naevuszellen unterscheiden sich hier in ihrer Form nicht von den anderen Naevuszellen; nur lagern sie nicht so dicht beieinander. Auch hier reichlich Riesenzellen. Die Pigmentanhäufungen bilden, schwach vergrößert, ein feines Netzwerk von braunen Strichen und Knoten, in das die lockeren Naevuszellen eingelagert zu sein scheinen. Bei stärkerer Vergrößerung erkennt man, daß es sich um lange, schmale, teils band-, teils spindelförmige Zellen handelt, die besonders um den Kern herum reichlich mit feinkörnigem, braunem Pigment ausgefüllt sind. Quergetroffene Zellen machen naturgemäß den Eindruck von amorphen Pigmentklumpen zwischen den Naevuszellen. Diese Pigmentzellen ähneln in Gestalt und Anordnung ganz denen, die *Tièche*[7]) als charakteristisch für die Zellen des „blauen Naevus" und *Ribbert*[8]) [9]) für die Elemente des Chromatophoroms ausführlich beschreiben, und wie ich sie in meinen anderen 8 blauen Naevi gefunden habe.

Wir haben es also in der tieferen Cutisschicht der blauen Vorwölbung histologisch mit einem innigen Gemisch von Zellen des weichen Naevus und diesen eigenartigen großen Pigmentzellen zu tun.

Die der *Dopareaktion* unterworfenen Schnitte zeigen einen an mehreren Stellen stark positiven Befund. Es hat sich nämlich ein großer Teil der Basalzellen in der Epidermis intensiv schwarz gefärbt, und zwar in der von *Bloch*[1]) als charakteristisch angegebenen palisadenförmigen Anordnung. Besonders kräftig reagieren die Zellen über den dicht unter dem Epithel liegenden Naevuszellnestern und diese selbst. Auffallend ist, daß einige seitlich vom Zentrum gelegene, unpigmentierte Naevuszellnester mehr in der Tiefe der Cutis überhaupt nicht reagiert haben. Dagegen zeigt die Hauptmasse der in der Tiefe der blauen Vorwölbung liegenden Naevuszellen, die von den langen Pigmentzellen durchzogen werden, kräftige positive Dopareaktion.

Ob die Pigmentzellen selbst sich an der Dopareaktion beteiligen, ist schwer zu entscheiden. Denn einmal sind sie in der Minderzahl, und es wird daher das Bild durch die Dunkelfärbung der zwischen ihnen liegenden dopapositiven Naevuszellen stark beeinträchtigt. Ferner aber sind die langen, schmalen Zellen auch im nicht mit Dopa behandelte Material meist dicht mit braunschwarzen Pigmentkörnchen ausgefüllt. Im fertigen Pigment aber ist keine positive Dopareaktion zu erwarten. Indessen hat man doch nach eingehender Durchsicht mit der Ölimmersion den Eindruck, als ob sie sich an der Dopafärbung beteiligen. Dies würde sich mit den eingangs erwähnten Befunden von *Bloch*[2]) [3]) [4]), *Miescher*[5]) und *Sato*[6]) decken.

Ich habe dann noch zwei blaue Naevi gewöhnlichen Aussehens im Gesicht erwachsener Männer gefunden, welche in ähnlicher Weise ein Gemisch der zwei Zellarten des weichen Nävus und der Pigmentzellen des blauen Naevus enthielten. Allerdings ist in diesen beiden Fällen nicht überall ein so dichtes Gemisch beider Typen vorhanden, sondern es fanden sich hier neben nur aus Naevuszellen bestehenden Partien auch solche, die nur Pigmentzellen enthielten.

In dem einen dieser Naevi war auch ein anderer, sehr merkwürdiger Nebenbefund zu konstatieren; im Naevusgewebe längliche Spalten und runde Löcher, von denen einige von elastischen Fasern umgeben und mit Endothelien ausgekleidet sind. Wir sehen diese Bildungen als Lymphspalten und kleinste Gefäße an. Eins dieser runden Gebilde ist vollständig mit pigmentierten Naevuszellen angefüllt.

Es handelt sich also bei diesen 3 Fällen um eine Kombination der Gewebselemente des weichen und des blauen Naevus, und zwar im ersten Falle auch makroskopisch, in den beiden anderen Fällen nur mikroskopisch. Das letztere ist bisher erst einmal von *Dubreuilh*[10]) beschrieben worden, der in einem größtenteils aus den bekannten Pigmentzellen gebildeten blauen Naevus im Zentrum und ganz vereinzelt auch nahe der Epidermis deutliche weiche Naevuszellen fand. Die Frage, ob, bzw. wie weit wir aus dieser Kombination Schlüsse ziehen können auf die Genese der weichen bzw. der blauen Naevi, ist sehr schwer zu beantworten.

Ribbert[8]) nahm bekanntlich an, daß die Zellen des weichen und die des blauen Naevus (seines Chromatophoroms) genetisch identisch, und zwar mesodermaler Herkunft seien. Er würde also aus dem Nebeneinander in meinen Fällen schließen, daß hier die Naevi wenigstens stellenweise in der Entwicklung begriffen und deswegen beide Stadien nebeneinander zu finden sind. Diejenigen, welche die epitheliale Natur der Zellen des weichen Naevus als bewiesen ansehen, müßten entweder annehmen, daß auch die Zellen des blauen Naevus trotz ihrer ausgesprochen bindegewebigen Form zum Epithel gehören. Das widerspräche den Anschauungen *Blochs*, da diese Zellen, wie die des Mongolenfleckes, Dopareaktion geben, „also als eine selbständige pigmentbildende Zellgruppe anzusehen sind" (*Miescher*, S. 423). Oder sie könnten glauben, daß es sich bei den Pigmentzellen des bindegewebigen Typus um Zellen handelt, welche Pigment phagocytiert haben (vgl. *Miescher*, S. 415). — Die dritte Möglichkeit wäre die, daß bei den Mischformen eine Kombination von weichen und blauen Naevi vorliegt. *Tièche* sah ja in einigen seiner blauen Naevi eine Kombination mit fibromatösen und myomatösen Elementen. Er glaubte daher voraussehen zu können, daß man eines Tages im blauen Naevus auch Zellen des weichen Naevus finden würde. Er deutete derartige Kombinationen

dahin, daß die der Naevusbildung überhaupt zugrunde liegende Entwicklungsstörung verschiedene Gewebsformationen der Haut treffen könnte. *Tièche* sieht demnach in diesem vorausgeahnten Zusammentreffen dieser beiden Zellarten in den von mir beschriebenen Fällen noch nicht eine Bestätigung der „genetischen Identität" im Sinne *Ribberts*.

Ich möchte auf eine ausführliche Diskussion dieser Möglichkeiten verzichten. Am wenigsten die Hypothese einer Mischbildung zu präjudizieren. Damit würde übereinstimmen: *Tièches* Befund auch von Bindegewebs- und Muskelfasern im weichen Naevus, die Häufigkeit der Mischformen bei den Naevi überhaupt, die Tatsache, daß augenscheinlich die Mehrzahl der blauen wie die der weichen Naevi reine Typen darstellen. Auffallend bleibt die starke Durchflechtung der beiden Gewebsformationen bei meinem ersten Falle, die aber auch bei anderen Mischformen vorkommt.

Besonders interessant ist die eigenartige Anordnung der Naevusgruppe im ersten Falle. Wir kennen solche satellitenartige Gruppierung bisher wesentlich bei infektiösen Dermatosen. Wie bei den Angiomen, Epitheliomen und Syringomen zentral sich zurückbildende und peripher fortschreitende (serpiginöse und circinäre) Formen, welche man gewöhnlich als charakteristisch für infektiöse Prozesse ansieht, so kommen also auch bei den Naevi solche Satellitenherde vor. Das könnte Streiflichter auf die formale Genese der Naevi werfen, die aber rein hypothetischer Natur wären. Jedenfalls gibt uns aber diese Anordnung nicht das Recht, den zentralen großen blauen Naevus etwa — im Sinne der Infektionskrankheiten — als die Mutterbildung der peripheren kleinen Lentigines anzusehen. Eher könnte man glauben, daß dieselbe Entwicklungsstörung im Zentrum ihrer Einwirkung auch andere und tiefer gelegene Partien der Haut getroffen hätte als an der Peripherie.

Literatur.

[1]) *Bloch* u. *Ryhiner*, Zeitschr. f. d. ges. exp. Med. **5**. 1917. — [2]) *Bloch*, Dermatol. Zeitschr. **34**, Heft 5/6. 1921. — [3]) *Bloch*, Schweiz. med. Wochenschr. Jg. 52, Nr. 13. 1922. — [4]) *Bloch*, Zentralbl. f. Haut- u. Geschlechtskrankh. **8**, Nr. 1/2. — [5]) *Miescher*, Arch. f. Dermatol. **139**, Heft 3. 1922. — [6]) *Sato*, Dermatol. Wochenschr. **37**, Nr. 41. — [7]) *Tièche*, Virchows Arch. f. pathol. Anat. **186**. 1906. — [8]) *Ribbert*, Virchows Arch. f. pathol. Anat. u. Physiol. **208**. 1912. — [9]) *Ribbert*, Zentralbl. f. allg. Pathol. **29**, Nr. 10. — [10]) *Dubreuilh* u. *Pötges*, Annales de Dermatol. 1911.

Über fixes Quecksilber-Exanthem und durch Hautspannung bedingte Quecksilber-Überempfindlichkeit.

Von

Dr. Ernst Hoffert.

(Aus der Dermatologischen Universitätsklinik in Breslau.)

(Eingegangen am 15. Januar 1924.)

A.

Die Frage der fixen Arzneiexantheme ist von so großer theoretischer Bedeutung, daß kasuistische Beiträge dazu namentlich dann berechtigt sind, wenn es möglich war, die Beobachtung durch Reizversuche zu ergänzen. Von fixen Hg-Exanthemen fand ich in der Literatur nur die Fälle von *Lewin*[1]), *Langer*[2]) und *Hübschmann*[3]).

Krankengeschichte (abgek.). 28jähriger Mann. November 1921 P.-A. am Penis. Lokale Behandlung. Dezember Roseola. WaR. +. Bei auswärtigem Arzte vom 10. XII. bis 19. XII. 4 mal je 0,6 Neosalv. O. B. Zugleich täglich 3,0 g Ungt. ciner. 11 Tage nach der letzten Neosalv.-Injektion und nach 40 g Ungt. ciner. *auf der linken Brustseite* angeblich *„trockenes, leicht schilferndes, blaßrotes, scharlachähnliches Exanthem"*, nach Weglassen des Hg in wenigen Tagen zurückgebildet. Am 13. I. und 19. I. 1922 je 0,6 Neosalv. O. B. Vom 5. III. bis 4. IV. 1922 6 „Mischspritzen" zu 0,6 Neosalv. mit je 1 Amp. Embarin. O. B. Wegen epileptiformer Anfälle 25. I. 1922 Aufnahme. Außer Narbe des P.-A. und pigmentierter Exanthemreste nichts Spezifisches. *Liquor*: Nonne: 0, Sublimat: schw. +, WaR.: 0, Lymphoc.: 21,65.

Behandlung: 23. V. 1922: 0,03 Kalomel 40%. 26. V. 1922: 0,05 Kalomel 10%. 27. V. 1922: 0,15 Neo-Silbersalv. 31. V. 1922: 0,05 Kalomel 40%. 1. VI. 1922: 0,3 Neo-Silbersalv. Bisher o. B. 5. VI. 1922: 0,05 Kalomel 40% (i. g. bisher 0,144 Hg). *Etwa 2 Stunden darnach starkes Jucken an der linken Brustseite, dann handtellergroße, scharf und unregelmäßig begrenzte Rötung mit minimaler Schuppung.* (Erst jetzt macht Pat. die vom Arzt bestätigte Angabe von dem gleichen Ausschlag während der ersten Kur.) 6. VI. 1922 *Reizproben*: Hg-Pflaster und 1 proz. Sublimat-Benzoetinktur (letztere in der von *Jadassohn* schon lange geübten Weise: mit Gaze und Billrothbatist bedeckt, mit Leukoplast befestigt), an der noch erkrankten Hautstelle*) intensive Rötung bis zur Bildung feinster Bläschen, an der entsprechenden Stelle der anderen Brustseite (rechts) geringe Rötung, nicht stärker als an der Haut einer nicht Hg-überempfindlichen Kontrollperson. 7. VI. 1922 wieder Hg-Reizproben nur an gesunder Haut mit demselben Resultat. — Reizversuche am gleichen Tage mit Cantharidenpflaster und Terpentinöl, mit intradermaler Injektion von 0,2 ccm 1 prom. Sublimat an normalen Hautstellen ohne Differenzen gegenüber Kontroll-

*) Wird von jetzt an immer nur mit „links" bezeichnet („rechts" die entsprechende Gegend der anderen Brustseite).

personen. Blut normal, Exanthem klingt ab. — *Ein 6 Tage nach Verschwinden der Entzündung angestellter Reizversuch mit Hg-Pflaster und Sublimat-Benzoetinktur links und rechts ohne Unterschied; beiderseits nur schwache Rötung.* — 14 Tage nach der letzten Kalomelinjektion 1 ccm Novasurol, nach weiteren 3 und 5 Tagen je 2 ccm o. B.; wohl aber an der gleichen Stelle nach der wiederum 3 Tage später, am 30. VI. 1922 vorgenommenen Injektion von 2 ccm Novasurol Rötung mit Bläschenbildung. — Die am 1. VII. 1922 angestellten cutanen Reizversuche an der normalen Haut wiederum negativ. 4. VII. 1922 Rötung völlig abgeklungen. 7 Tage nach der letzten Novasurolinjektion zuerst $^1/_2$ ccm, dann 1 ccm 1 prom. Sublimat täglich intramuskulär, die letzte Dosis 5 mal. Erst nach der letzten Injektion kleinpapulöses, follikuläres, intensiv rotes Exanthem in der bekannten Lokalisation. Dabei in dem sonst normalen Blut 13% Eosinophile. Nach 4 Tagen abgeklungen. 1 Tag danach: Hg-Pflaster links stark positiv, rechts negativ. 1% Sublimat in 50 proz. Alkohol links sehr stark positiv (Blasenbildung), rechts nur schwache Reizung. Auch durch Terpentinöl ist in dieser Zeit die Haut links stärker reizbar als rechts. Nach Auftupfen von Crotonöl kein Unterschied. Pat. bekam noch am 26. VII. 1922, 17. VII. 1922 und 28. VII. 1922 je 1,3 und 5 ccm einer 1 prom. Sublimatlösung ohne jede Reaktion. Neo-Silbersalv. während der ganzen Zeit (0,45 g in Intervallen von 4—5 Tagen) gut vertragen. Nur nach dem ersten Auftreten des Exanthems am 6. VI. 1922 war eine Pause von 11 Tagen gemacht worden. 29. VII. 1922 entlassen (im ganzen 4,65 Neo-Silbersalv. und 0,427 Hg.).

Nach $6^1/_2$ Wochen ambulant neue kombinierte Kur: Neo-Silbersalv. 0,2—0,45 (gut vertragen) und Kalomel 10%. Die ersten beiden Kalomelinjektionen zu je 0,05 in Pausen von 6—7 Tagen gut vertragen. Erst nach einer weiteren 3. (wieder 0,05) nach 6 Tagen das gewohnte Exanthem, nach 8 Tagen noch erkennbar, nach 14 Tagen verschwunden. Daraufhin nur noch Neo-Silbersalv. bis 4,7 g. Reizversuche konnten nicht mehr angestellt werden.

Bei der *Besprechung* müssen wir hervorheben, daß die Beobachtung bzw. Verwertung keineswegs vollständig ist. Man kann ja bei solchen lokalisierten Exanthemen ohne jede Gefahr Versuche machen, und mein Patient war für solche sehr zugänglich. Aber man kann in der immerhin beschränkten Zeit des klinischen Aufenthaltes keineswegs alle sich aufdrängenden Fragen verfolgen. Wir werfen daher hier auch solche auf, die in meinem Falle nicht zu entscheiden sind, um zu deren Bearbeitung bei diesen ja an sich sehr seltenen Fällen anzuregen; denn sie alle haben für das praktisch und theoretisch interessante Kapitel der Idiosynkrasien und der Sensibilisierung Bedeutung.

Die einzelnen der Beachtung werten Momente sind etwa die folgenden:

I. Es handelt sich um ein fixes Hg-Exanthem, immer in der gleichen Körpergegend, und nur in dieser. Es ist im Gegensatz zu den von *Langer* und *Hübschmann* berichteten Fällen nicht symmetrisch lokalisiert — insofern entspricht es mehr dem ja gewöhnlich asymmetrischen Typus der fixen Exantheme. Bei *Lewin* handelte es sich zunächst um ein generalisiertes, später um ein lokalisiertes Exanthem. Mein Fall ist also gleichsam der „reinste“.

II. Die Form des Exanthems war stets dieselbe: erythemato-papulös bis vesiculös-follikulär, entspricht also banalen Dermatitiden. Pigmentierung blieb nicht zurück im Gegensatz zu vielen fixen Antipyrin-

und Salvarsan-Exanthemen und auch zu den beiden Fällen von *Lewin* und *Langer*.

III. Die verschiedenen Hg-Präparate (Novasurol, Sublimat, Kalomel und Schmierkur) wirkten in prinzipiell gleicher Weise. Das ist, wie unsere Erfahrungen speziell mit Novasurol und weißem Präcipitat zeigen, keineswegs selbstverständlich.

IV. Daß auch fixe Arznei-Exantheme (wie die gewöhnlichen disseminierten oder generalisierten) erst nach wiederholter, gelegentlich oft wiederholter Darreichung des schädlichen Stoffes auftreten, ist eine bekannte Tatsache (Antipyrin, Salvarsan). Es erhebt sich dabei die Frage, ob es sich um eine „substantielle" oder um eine „funktionelle" Kumulation gehandelt hat, mit anderen Worten, ob die paradoxe Arzneiwirkung erst dann eingetreten ist, als die zu ihrer Auslösung notwendige Dosis, d. h. Hg-Konzentration, im Organismus erreicht war, oder ob die Empfindlichkeit des Organismus gegen Hg erst durch die wiederholte Applikation ausgelöst werden mußte. [„Geweckte Idiosynkrasie" oder „spezif. Sensibilisierung" nach *Jadassohn*[4, 5, 6]).] Diese Frage ist für meinen Fall gewiß schwer zu entscheiden, da der Patient zuerst Einreibungen, bei der zweiten Kur Injektionen eines gelösten schwachen Hg-Präparates und später das ungelöste Kalomel erhalten hat. Die generelle Annahme, daß die Dosis, resp. Konzentration für die Auslösung der Arznei-Exantheme bedeutungslos ist, ist ja schon sehr lange als falsch widerlegt (*Jadassohn*). Trotz der erwähnten Schwierigkeiten ist in unserem Falle gewiß eine geweckte Idiosynkrasie mit größter Wahrscheinlichkeit anzunehmen — einmal, weil sich bei den wiederholten Hg-Injektionsreihen diese Annahme geradezu aufdrängt (s. u.), dann aber auch, weil, soweit wir die Literatur über fixe Exantheme übersehen, gerade bei ihnen die substanziell kumulative Entstehung eine geringere Rolle zu spielen scheint. (Die lokalisierten Exantheme nach Antipyrin z. B. entstehen manchmal plötzlich, nachdem es zu oft wiederholten Malen, aber in großen Pausen, genommen worden ist.) Hier wäre in bezug auf das erste Auftreten der lokalisierten Hg-Überempfindlichkeit auch die Frage zu erörtern, ob bei ihrer Entstehung das Salvarsan eine Rolle gespielt haben kann. Das wäre möglich, da wir von den allgemeinen Salvarsan-Dermatitiden wissen, daß eine durch Salvarsan geweckte Überempfindlichkeit gegen dieses auch eine solche gegen Hg hervorrufen kann [*C. A. Hoffmann*[7]), *Kuznitzky*[8]), *Jadassohn*]. Von einer Provokationswirkung des Salvarsans auf circumscripte Überempfindlichkeit gegen andere Stoffe wissen wir noch nichts. In dem *Lewin*schen Falle besteht, wie *Langer* betont hat, die Möglichkeit, daß das Salvarsan auch die Hg-Überempfindlichkeit provoziert hat. Es wäre außerdem auch hervorzuheben, daß das Salvarsan später ohne Exanthem vertragen worden ist, kurz nach der

Zeit, nachdem Kalomel es noch hervorgerufen hatte. Aber es wäre im Prinzip selbst möglich, daß eine Desensibilisierung gegen Salvarsan und zugleich eine, wie wir gleich sehen werden, einen nur relativen Bestand habende Sensibilisierung gegen Hg zustande gekommen wäre.

V. Besonders bemerkenswert ist, daß nicht nur die ersten Male vor und während der Beobachtungszeit in der Klinik das fixe Hg-Exanthem erst nach mehreren Injektionen, sondern daß es auch weiterhin nicht gleich nach der ersten erneuten Injektion wieder aufgetreten ist. Im allgemeinen nimmt man an, daß nach einmal erfolgter Sensibilisierung wenigstens einige Zeit hindurch die schädigende Substanz sofort bei der ersten Wiederapplikation die betreffende Wirkung hervorruft (vgl. Fall *Hübschmann*). Aber auch dabei braucht die Dosis nicht gleichgültig zu sein, und man kann sich sehr wohl vorstellen, daß auch späterhin eine gewisse Dosis, d. h. also evtl. eine Kumulation, zur Auslösung erforderlich ist. Trotzdem aber scheint es sich bei meinem Falle um eine Desensibilisierung und dementsprechend um eine wiederholte Sensibilisierung zu handeln; denn es sind trotz sehr verschiedener Dosierung des Hg bei der Wiederzufuhr doch immer mehrere Injektionen notwendig gewesen, während, wenn Kumulation maßgebend gewesen wäre, man doch hätte annehmen müssen, daß bei noch vorhandener Sensibilisierung die stärkeren Applikationen sofort oder wenigstens zeitiger als die schwächeren zum Exanthem hätten führen müssen. So ist es unter meiner Beobachtung zum ersten Male nach 1 mal 0,03 und 4 mal 0,05 Kalomel aufgetreten — auch das war schon das 2. Exanthem, also auch da schon eine auffallende Zeit für Kumulation oder Sensibilisierung. — Das zweite Mal nach 1 mal 1 und 4 mal 2 ccm Novasurol; dann nach 1 mal $^1/_2$ und 5 mal 1 ccm Sublimat $1^0/_{00}$ an aufeinander folgenden Tagen Reaktion, und endlich wieder erst nach der 3. Calomelinjektion zu 0,05 mit 6 tägigen Pausen. Wir wissen, daß auch nach den Einspritzungen ungelöster Präparate schnell und in großen Mengen Hg resorbiert wird. Wir können also ohne weiteres annehmen, daß schon nach der ersten Kalomelinjektion, ganz gewiß aber nach der 2., eine größere Hg-Menge in Zirkulation kam, als nach der minimalen Dosis von $5^1/_2$ mg Sublimat in 6 Tagen. Und doch trat auch bei den Kalomelinjektionen das Exanthem erst nach der 3. Injektion auf. Diese Tatsachen scheinen unzweifelhaft gegen die Kumulation, resp. gegen die Notwendigkeit einer höheren Dosierung in meinem Falle zu sprechen. Daß die Sensibilisierung bei den späteren Hg-Kuren schneller auftrat als bei den ersten, steht nicht analogielos da. So haben *Biberstein* und *Oschinsky*[9]) nachgewiesen, daß die Sensibilisierung gegen intracutane Applikation artfremden Serums beim Menschen, wenn sie einmal abgeklungen ist, durch eine erneute sensibilisierende Injektion besonders schnell wieder zu erzielen ist.

Hervorzuheben ist auch noch, daß die Desensibilisierung und nachfolgende Wiedersensibilisierung in gleicher Weise erfolgt ist, trotzdem zwischen den einzelnen Applikationsserien sehr verschiedene Intervalle liegen. (Während des klinischen Aufenthaltes kurze, vor- und nachher verhältnismäßig lange.) Ob dabei auch die Dosierung eine Rolle gespielt haben kann, ist nicht festzustellen. Wir könnten darüber nur dann etwas aussagen, wenn wir die Möglichkeit gehabt hätten, auch nach längerer Zeit die kleinen Dosen wieder zu geben. Wir werden also in meinem Falle den Verlauf am besten so verstehen: *Zuerst Sensibilisierung während der ersten Hg-Kur, dann zu wiederholten Malen Desensibilisierung und erneute Sensibilisierung anscheinend in gleicher Weise durch kleinste und durch relativ große Dosen subcutan applizierten Hgs.* Analoge Beobachtungen sind uns auch in der Literatur der anderen (allgemeinen) Arznei-Exantheme nicht bekannt.

VI. Einer besonderen Besprechung bedürfen noch die Resultate nach *externer Applikation der Hg-Präparate.* Daß das Exanthem zuerst unter einer Schmierkur aufgetreten ist, hat wohl keine besondere Bedeutung. Leider ist aus der Krankengeschichte nicht zu sehen, ob überhaupt die Gegend, auf der sich das fixe Exanthem zeigte, mit eingerieben worden ist. Wie dem aber auch sein möge, wir werden gewiß annehmen müssen, daß die Schmierkur die lokalisierte Reizung wesentlich resorptiv hervorgerufen hat. In dem von *Hübschmann* berichteten Falle tritt das Exanthem zum ersten Male während der 3. Schmierkur 6 Stunden nach der ersten Einreibung in Kniekehlen und Ellenbogen auf, die nachweislich nicht mit eingerieben worden sind. Wichtiger sind die *externen Reizproben.* Die Frage nach dem Zusammenhange der extern und der intern bedingten Hg-Dermatosen ist seit den Versuchen *Jadassohns* mehrfach erörtert worden. Immer aber handelte es sich dabei um eine allgemeine Überempfindlichkeit gegen Hg. Bei den lokalisierten sind solche Untersuchungen, soweit wir sehen, noch nicht vorgenommen worden. Dagegen verdanken wir solche *Apolant*[10]) und *Köbner*[11]) beim *fixen Antipyrin-Exanthem.*

Dabei zeigte sich, daß *Apolant,* der selbst eine ausgesprochene Idiosynkrasie gegen Antipyrin besaß, einen nach früheren häufigen Antipyrinerythemen zurückgebliebenen Pigmentfleck an der rechten Schläfe durch Einreibung der gesamten rechten Gesichtshälfte mit einer geringen Menge einer 10 proz. Antipyrin-Lanolinsalbe wieder zum Aufflammen brachte. Einen alten Erythemherd über dem linken Tuber frontale konnte er durch Einreibung der gesamten linken Gesichtshälfte nicht zum Reagieren bringen; dieser war aber auch beim letzten und vorletzten internen Antipyringebrauch nicht mehr aufgeflammt. Die Haut des Scrotums, die sonst immer stark juckend und rot geworden war, beim letzten und vorletzten Antipyringebrauch aber nur noch unbedeutend juckte, reagierte auf die Inunktion mit der 10 proz. Antipyrinsalbe ebenfalls nur mit unbedeutendem Jucken. Es war also bei Antipyrin von innen eine Desensibilisierung gegen von innen und von außen aufgetreten.

Bei den *fixen Salvarsanexanthemen* hat, soweit ich sehe, nur *Dora Fuchs*[12]) externe Reizproben gemacht. Sie rieb bei einer Pat., die während einer Neosalvarsankur einen braunen Fleck am linken Oberschenkel bemerkte, der nach jeder Injektion sich unter Brennen und Jucken rötete, diesen Fleck mit einer konzentrierten Neosalvarsanlösung kräftig ein. $^1/_2$ Stunde danach unter geringem Jucken und Brennen leichte Rötung; ebenso, nur etwas abgeschwächt, 8 Tage später nach Einreibung mit Natr.-Salv. Einreibung mit Formalin ohne Reaktion. Leider sind in allen diesen Fällen die externen Reizversuche nicht weiter fortgesetzt worden.

Meine lokalen Reizversuche ergaben sehr eigenartige Verhältnisse. Am Tage nach dem 1. Auftreten des Hg-Exanthems reizte Hg-Pflaster und 1proz. Sublimat-Benzoetinktur — letztere unter Billroth — die noch erkrankte Hautstelle auf der linken Brustseite bis zur Bläschenbildung, während die gleichen Reizproben auf der gesunden Haut der r. Brustseite keine Reizungen hervorriefen. Auch am folgenden Tage nach erneuten Reizproben auf der r. Brustseite dasselbe Bild. Reizversuche mit Terpentinöl- und Kantharidenpflaster, intradermale Injektionen von 0,2 ccm 1prom. Sublimat, alle an gesunder Haut, ohne Differenzen gegenüber Kontrollpersonen. 6 Tage nach dem Abklingen des Exanthems wurden die beiden Hg-Reizproben an r. und l. Brustseite wiederholt: beiderseits nur schwache Rötung. Auf der erkrankt gewesenen Hautstelle war also inzwischen eine Desensibilisierung eingetreten. Nach Novasurol-Injektionen trat am 30. VI. 22 ein neues Exanthem an der prädisponierten Hautstelle der l. Brustseite auf. Die am folgenden Tage auf der gesunden Haut der r. Brustseite angestellten bisherigen Reizproben ergaben wieder ein negatives Resultat. Neue lokale Reizproben wurden erst wieder nach dem Abklingen eines erneuten Exanthemschubes, der am 17. VII. 22 auftrat, vorgenommen. Dabei zeigte sich auf der erkrankt gewesenen Haut der l. Brustseite unter Hg-Pflaster eine starke Reizung, eine noch stärkere unter 1proz. Sublimat in 50% Alkohol, das ebenfalls unter Billroth und Pflaster appliziert wurde. Auf der r. Brustseite ergab Hg-Pflaster ein negatives Resultat 1% Sublimat in 50% Alkohol eine ganz schwache Reizung. 2 Tage später rief auch ein Terpentinölpflaster auf der erkrankt gewesenen Stelle der r. Brustseite eine starke Reizung hervor, während Crotonöl — allerdings nur aufgetupft — ohne jede Reizwirkung blieb.

Bei den lokalen Reizungen, die wir beobachtet haben, ist die Möglichkeit in Erwägung zu ziehen, daß die „lokale *Entzündungsbereitschaft*“ durch Zurückbleiben von minimalen, klinisch nicht mehr sichtbaren Entzündungsresten verstärkt war [*Pinkus*[13])]. Das liegt speziell darum nahe, weil bei dem letzten Versuch auch eine stärkere Reizung durch ein nicht spezifisches Reizmittel (Terpentin) eintrat. Die andere Möglichkeit aber ist, besonders da auch Hg-Pflastermull, der an sich an normaler Haut ja sehr wenig reizt, zu einer starken Reaktion führte, daß wirklich eine stärkere „idiosynkrasische“ Überempfindlich-

keit unabhängig von anatomischen Veränderungen vorhanden war, und daß neben der spezifischen auch eine unspezifische Sensibilisierung vorhanden war. Noch wichtiger als diese zunächst nicht entscheidbare Frage ist die Tatsache, daß *einmal auf den (spezifischen) Reiz ein ganz negatives Resultat zu verzeichnen war, während spätere wieder positive ergaben.* Da nach dem Verschwinden des Exanthems bis zu diesem Reizversuch nur 6 Tage vergangen waren, spricht das natürlich ebenfalls gegen die Annahme einer durch Reste der Entzündung bedingten stärkeren Reizbarkeit. Jedenfalls aber ist es wohl sehr schwer, für diese Tatsache eine andere Deutung zu geben als die eines in bezug auf den zeitlichen Verlauf bisher nicht kontrollier- und erklärbaren Wechsels zwischen gesteigerter und normaler (vielleicht selbst subnormaler?) Empfindlichkeit, der, soweit wir sehen, ebenfalls bisher ohne Analogon in der Literatur wäre. Es wäre dann also für die externe Applikation ebenfalls eine zeitweise Desensibilisierung konstatiert.

Von Interesse ist endlich noch das gleichmäßige Verhalten der normalen und der idiosynkrasischen Haut gegen *intracutane Applikation von Sublimat.* Es rührt das an eine speziell von *Lewandowsky*[14]) aufgeworfene Frage einer evtl. Differenz zwischen epidermidaler und cutaner (bindegewebig-vasculären) Hg-Überempfindlichkeit. Aber da wir nur *einen* solchen Versuch machen konnten, wäre ein weiteres Eingehen auf diesen Punkt verfrüht.

B.

Bei den fixen Exanthemen erhebt sich naturgemäß die Frage, warum einzelne Hautbezirke so außergewöhnlich reagieren. Im allgemeinen vermögen wir auf diese Frage keine Antwort zu geben. (*Nägeli*[15]) hat bei seinen fixen Salvarsan-Exanthemen betont, daß einzelne der Exanthemflecke sich um Naevi lokalisierten.) Bei der Verteilung extern bedingter Dermatitiden spielen zweifellos Hautbeschaffenheit und äußere Momente (größere Wärme, leichtere Verdunstungsmöglichkeit usw.) eine große Rolle — daher Lieblingslokalisationen an den Gelenkbeugen, in der Genito-Cruralgegend, im Gesicht (vgl. *Hübschmann*). Wir wissen ferner, daß der Pigmentgehalt auf die Reizbarkeit der Haut, und zwar nicht nur auf die durch Licht einen Einfluß hat (*Kreibich* zit. nach *Hanawa*[16]) usw.), daß bestimmte anatomisch eigenartige Hautstellen gegen bestimmte intern zugeführte Stoffe besonders empfindlich sind (palmare und plantare As-Exantheme). Über die Analogie der Empfindlichkeit gegen interne und externe Applikation haben wir oben bereits einiges erwähnt.

Zu diesem Fragenkomplex scheint mir folgender Fall einen — soweit ich sehe — neuen Beitrag zu geben. Er zeigt, daß die *Spannung der Haut* einen wesentlichen Einfluß auf ihre Empfindlichkeit gegenüber einem bestimmten Agens haben kann.

Gravida im 8. Monat. Leukoderm. Condylomata lata usw., bisher unbehandelt. Vom 10. III. 1922 bis 20. III. 1922 Neosalvarsan und getrennt davon eine Injektion zu 1 und 3 zu je 2 ccm Novasurol (i. g. 0,231 Hg). 1 Stunde nach der letzten Novasurolinjektion Erbrechen, Schüttelfrost, dann ein großmakulöses, teilweise papulöses, tiefrotes Exanthem an Stamm (inkl. Abdomen) und Extremitäten. Temp. 39,6°. Am nächsten Tage Temp. normal, im Blut 6% Eosinophile. 24. III. 1922 Exanthem zurückgegangen.

Reizversuche mit den verschiedensten Hg-Präparaten in verschiedenen Konzentrationen (Methode wie beim 1. Fall) an der Brust und an dem durch den graviden Uterus gespannten Teil des Abdomens *ergaben überall auf der Brust negative, auf dem Leibe positive Resultate*; nur 1 prom. Sublimat in wäßriger Lösung auf Brust und Bauch negativ, 1 proz. Sublimat in 50 proz. Alkohol sehr stark positiv auf dem Bauche, etwas schwächer auf der Brust. Bei den gleichen Hg-Reizversuchen am 4. IV. 1922 im wesentlichen dieselben Resultate, nur schien die Reizung durch 1 proz. Sublimat in 50 proz. Alkohol auf Brust und Bauch gleich stark, durch 1 proz. Sublimat in 10 proz. Alkohol auf der Brust schwach positiv, auf dem Bauche von gleicher Stärke wie am 24. III. 1922. Bei längerer Ausdehnung der Versuche (2- und 3 mal 24 Stunden) die gleichen Resultate. Am 11. IV. 1922 wurde 1 prom. Sublimat und 1 proz. Novasurol intradermal am Oberarm injiziert, bei letzterem schwächere Infiltration. Die gleichen Lösungen 2 Tage später auf Brust und Bauch injiziert ohne Differenz. — Vom 15. IV. 1922 bis 29. IV. 1922 fünf 1‰ Sublimatinjektionen (0,3—0,5—0,7 und 2 mal 1,0 ccm). Nach Hg-Reizproben im Anschluß an die letzte Injektion auf der Brust negatives Resultat, am Bauche Reizung, die zunächst als Billroth-Reizung aufgefaßt wurde. Ein am nächsten Tage mit Billroth allein unternommener Versuch ergab jedoch ein negatives Resultat. — Am 2. V. 1922 erhielt Pat. noch einmal 1 ccm 1‰-Sublimat. Die üblichen Hg-Reizproben auf Brust und Bauch waren auf beiden Körperteilen stark positiv, mit Ausnahme von 1‰-Sublimat in wäßriger Lösung, das wieder keine Reizung hervorrief.

Am 5. V. 1922 entband Pat. in der Frauenklinik.

Am 17. V. 1922 erhielt sie zum ersten Male wieder 0,7 ccm 1‰-Sublimat. Reizproben: 1% Sublimat in 50 proz. Alkohol und Hg-Pflaster auf Brust und Bauch schwache Reizung, die übrigen negativ. Pat. erhielt noch einmal ½ und 1 ccm Novasurol o. B. Reizproben konnten nicht mehr vorgenommen werden.

Aus dieser Beobachtung geht hervor:

I. Es handelt sich um eine Hg-Überempfindlichkeit; denn das generalisierte Exanthem trat am 22. III. 22 unmittelbar nach einer Novasurolinjektion auf, während Neosalvarsan immer gut vertragen wurde. Dem entspricht auch das Resultat der externen Applikationen.

II. Das Exanthem trat erst nach der 4. Novasurolinjektion auf (siehe hierzu bei IV oben).

III. Das generalisierte Exanthem trat nur einmal auf. Es ist nicht zu entscheiden, ob das an den aus Vorsicht gewählten geringeren Dosen der späteren Hg-Injektionen oder an einer Desensibilisierung liegt. Daß die Differenz zwischen dem zuerst gegebenen Novasurol und dem später gegebenen Sublimat die Ursache für das Auftreten, resp. Ausbleiben des Exanthems war, ist unwahrscheinlich, da ja Sublimat extern appliziert ebenso wie Hg-Pflaster reizte.

IV. Aus den lokalen Reizproben geht *die stärkere Empfindlichkeit der gespannten Bauchhaut gegenüber der Brusthaut* hervor, und zwar bei verschiedenen Hg-Präparaten. Auffallend ist, daß der letzte Reizversuch vor der Entbindung diesen Unterschied vermissen ließ. Ob das auf eine inzwischen durch die Sublimatinjektionen bedingte Sensibilisierung auf der Brusthaut zurückzuführen ist, muß dahingestellt bleiben. Nach der Entbindung waren Brust und Bauch nur noch wenig und gleichmäßig empfindlich. Die geringere Empfindlichkeit überhaupt kann auf Desensibilisierung, der fehlende Unterschied zwischen Brust- und Bauchhaut auf die Entspannung der letzteren zurückgeführt werden.

Endlich ist hervorzuheben, daß intradermale Injektionen von Novasurol und Sublimat überhaupt keine nachweisbare Reizung hervorriefen und Unterschiede zwischen Brust und Bauch dabei fehlten. Auch dabei müssen wir es noch unentschieden lassen, ob es sich bei diesen Injektionen nur um eine Überempfindlichkeit des Epithels handelte.

Die stärkere Sensibilisierung an der Bauchhaut scheint insofern eine spezifische gewesen zu sein, als der Terpentinreizversuch weder an Brust- noch Bauchhaut Reizung ergab. Auch die Versuche an dieser Patientin sind nicht vollständig.

Literatur.

[1]) *Lewin*, Dermatol. Wochenschr. 1921, Nr. 14. — [2]) *Langer*, Med. Klinik 1922, Nr. 44. — [3]) *Hübschmann*, Act. derm.-vener. Juli 1923. — [4]) *Jadassohn*, Die deutsche Klinik, Toxikodermien. 1902. — [5]) *Jadassohn*, Verh. d. V. Kongr. der Dtsch. Derm. Ges. — [6]) *Jadassohn*, Klin. Wochenschr. 1923, Nr. 36—38. — [7]) *Hoffmann, C. A.*, Berl. klin. Wochenschr. 1917, Nr. 43. — [8]) *Kuznitzky* und *Langner*, Berl. klin. Wochenschr. 1921, S. 1534. — [9]) *Biberstein* und *Oschinsky*, Arch. f. Dermatol. u. Syphilis **142**. — [10]) *Apolant*, Arch. f. Dermatol. u. Syphilis **46**. 1898. — [11]) *Wechselmann, W.*, Arch. f. Dermatol. u. Syphilis **50**. 1899. — [12]) *Fuchs, Dora*, Dtsch. med. Wochenschr. 1919, Nr. 46. — [13]) *Pinkus*, Leipz. Naturforsch.-Vers. 1922. — [14]) *Lewandowsky*, Korresp.-Blätter f. Schweiz. Ärzte 1918, Nr. 12. — [15]) *Naegeli*, Korresp. Blätter f. Schweiz. Ärzte 1917, Nr. 39. — [16]) *Hanawa*, Dermatol. Zeitschr. **20**, Heft 9. 1913.

Über Warzen und spitze Kondylome.

Von

Prof. Dr. **Ludwig Waelsch** und Dr. **S. Habermann.**

(Aus der Deutschen Dermatologischen Klinik in Prag [Vorstand: Prof. *C. Kreibich*].)

(Eingegangen am 18. Januar 1924.)

Durch seine Impfversuche mit spitzen Kondylomen hat *Waelsch* gezeigt, daß diese auf die Haut und Schleimhaut des Menschen übertragbar sind. Nach einer Inkubationszeit von ungefähr $2^1/_2$ bzw. 9 Monaten traten an den geimpften Stellen der Vorderarme flache Warzen auf, welche sich allmählich vergrößerten und stärker pigmentierten. An der Schleimhaut des Introitus der Vagina eines Mädchens entwickelte sich nach ungefähr $2^1/_2$ Monaten ein typisches spitzes Kondylom.

Gegen die Beweiskraft dieser Impfversuche erhob *Cronquist* Einspruch. Dieser sieht in einer Läsion der Haut oder Schleimhaut, welche nur die Papillenspitzen trifft, die Ursache der Kondylombildung. *Waelsch* hat diese Einwände entkräftet, so daß die Kontagiosität des spitzen Kondyloms, die durch frühere Impfversuche (*Kranz*) und vielfache klinische Beobachtungen wahrscheinlich war, heute wohl als erwiesen gelten kann. *Waelsch* hat übrigens jüngst über eine derartige Übertragung durch Geschlechtsverkehr ausführlich berichtet. Es wurden auch seine Übertragungsversuche durch die gleichsinnigen *Zieglers* an der Klinik *Jadassohns* bestätigt. *Ziegler* impfte 6 Stellen an der Haut der Arme und sah an 4 Stellen, freilich nach Inkubation von $1^1/_2$ Jahren, dunkelpigmentierte Wärzchen auftreten, die nach der Schilderung *Waelschs* Impferfolgen vollkommen glichen.

E. V. Ullmann gelang es, Kehlkopfpapillom des Kindes auf die Haut des Oberarmes sowie auf die Schleimhaut eines Hundes zu überimpfen. Nach 3 Monaten entstanden an ersterer Stelle allmählich kleine gelbe Wärzchen. Diese „wuchsen rasch, konfluierten teilweise und boten immer mehr das Bild eines zum Teil gestielten, stark verästelten und der Oberfläche einer Brombeere ähnlichen Papilloms". An der Vagina der Hündin traten ebenfalls kleine Wärzchen auf, „die sehr rasch wuchsen und schon nach 5 Wochen eine beträchtliche Größe erreichten". Doch unterschied sich hier die Oberfläche von dem menschlichen Papillom dadurch, daß die einzelnen Zapfen länglich und nadelförmig waren, so daß die Oberfläche einer Aster glich. Diese Nadelform entsprach den bei Rindern und Jagdhunden vorkommenden Papillomen. *Ullmann* gelang es auch mit dem Filtrat von Kehlkopfpapillombrei durch ein bakteriendichtes Filter positive Impfungen, und zwar nach einem kürzeren Inkubationsstadium von 6 Wochen, das er auch bei Passageimpfungen mit dem Brei selbst beobachtet hatte, zu erzielen. Er ist daher der Meinung, daß die Kehlkopfpapillome durch Infektion mit einem filtrierbaren Virus entstehen.

Aus seinen kurz geschilderten Impfversuchen glaubte nun *Waelsch* mit großer Wahrscheinlichkeit den Schluß ziehen zu können, „daß die anatomisch-physiologischen Eigenschaften der geimpften Haut bzw. Schleimhaut die Ursache sind, wenn das eine Mal nach der Impfung mit Kondylombrei flache Warzen, das andere Mal spitze Kondylome entstehen.“ Interessanterweise ergaben auch unbeabsichtigte Übertragungen *Ullmanns* ein diese Anschauung stützendes Resultat. Bei der Abtragung von Kehlkopfpapillomen eines Kindes ritzte er zufälligerweise mit dem scharfen Löffel die Oberlippe an der Grenze zwischen Haut und Schleimhaut. Nach mehreren Wochen traten an diesen Stellen zahlreiche flache Warzen auf, die sich im Laufe der weiteren Beobachtung über das Gesicht verbreiteten. In Kenntnis dieser Tatsache gelang es *Ullmann* später noch zweimal durch Verimpfung von Kehlkopfpapillom auf den Kopf oder die Gesichtshaut plane Warzen zu erzeugen.

Es lag nun nahe, umgekehrt durch Impfungen von harten Warzen auf die menschliche Haut bzw. Schleimhaut zu erproben, ob auch bei diesen Übertragungsversuchen die anatomisch-physiologischen Eigenschaften der Haut sowie bestimmte sekundäre Einflüsse, die auf sie einwirken, gleichsinnige Veränderungen hervorrufen. Träten dann auf der mit Hornschichte bekleideten Haut wiederum Warzen, auf der Schleimhaut dagegen spitze Kondylome auf, so würden diese Versuche die ätiologische Einheit dieser Geschwülste beweisen.

Diese Impfversuche haben wir nicht vorgenommen, da ihnen äußere Schwierigkeiten entgegenstanden. Das lange Inkubationsstadium hätte eine vielmonatige Beobachtungszeit erfordert, die für die am Genitale Geimpften eine ebensolange geschlechtliche Enthaltsamkeit bedeutet hätte. Bei der Unmöglichkeit einer absolut verläßlichen Kontrolle in dieser Hinsicht wäre dann immer der Einwand möglich gewesen, daß diese Geschwülste auf „natürlichem Wege“ entstanden seien.

Es kam uns aber hier die Natur zu Hilfe. Wir konnten nämlich schon seit längerer Zeit an den Geschlechtsteilen von Männern und Frauen Geschwülstchen von verschiedener Größe und wechselnder Zahl beobachten, die auf den ersten Blick als spitze Kondylome imponierten. Bei genauerem Zusehen wies aber das Nebeneinander von harten Warzen an der Haut des äußeren Genitales, eigenartigen papillären Warzen an der Übergangshaut und endlich spitzen Kondylomen an der mehr oder weniger stark irritierten Übergangshaut oder an der Genitalschleimhaut, diesen Geschwülsten doch eine eigenartige klinische Sonderstellung zu. Ein Teil dieser Patienten hatte auch typische harte Warzen an den Händen.

Es ist dies eine Analogie zur Beobachtung *Thosts*, der bei Kindern mit Larynxpapillom öfters Warzen im Gesicht und an den Händen sah und direkt von einer „warzigen Diathese“ spricht. Auch *Ullmann* konnte die gleiche Beobachtung machen und erklärt dieses Vorkommnis durch Autoinfektion.

Aus der größeren Zahl von Fällen, welche, wie erwähnt, ein typisches Krankheitsbild darstellen, seien im folgenden 5 herausgehoben,

da sie auch histologisch untersucht wurden. Zuerst sei das klinische Bild geschildert.

1. Vor 1 Jahr Tripper von 2 Monaten Dauer ohne Komplikationen. Seit 6 Monaten Affektion am Genitale. — Das Vorhautinnenblatt besetzt von massenhaften, breitaufsitzenden, ungefähr erbsengroßen, himbeerförmigen und -farbigen Geschwülstchen, die stellenweise leicht maceriert sind. Die meisten tief zerklüftet, auch an der Eicheloberfläche zahlreiche gleichartige breitaufsitzende Geschwülste. Am Vorhautrand 3 kleine, erbsengroße, weißliche und mehr warzige Geschwülste. Am Penisschaft eine typische Warze. Seit 3 Jahren Warzen an den Händen.

2. Seit 3 Monaten Warzen am Außenblatt der Vorhaut, seit $1^1/_2$ Monaten auch am Vorhautinnenblatt. Letztere unterschieden sich nach seinen Angaben von den Warzen am Schaft durch fleischrote Farbe und Weichheit. Sie waren ungefähr erbsengroß. Vor 4 Wochen verwendete er dagegen eine Pasta lepismatica, wonach die Vorhaut anschwoll und irreponibel wurde. Letzter Coitus angeblich vor 5 Jahren. — Am Außenblatt der Vorhaut rechts neben der dorsalen Mittellinie mehrere typische harte Warzen von Stecknadelkopf- bis Linsengröße. Eine größere Zahl breitaufsitzender gleichartiger, jedoch höherer mit stärker ausgesprochener papillärer Oberfläche am Margo praeputii. Am Innenblatt links eine flache macerierte Warze, im Sulcus coronarius rechts von der Mittellinie breitaufsitzende, stark in die Höhe gewucherte über erbsengroße weiche Geschwülste, nach Farbe, Form und Konsistenz spitzen Kondylomen ganz gleich. Auch am Vorhautinnenblatt zunächst dem Sulcus in der dorsalen Mittellinie ein ganzes Beet derartiger Geschwülstchen. Rechts vom Frenulum an der Eicheloberfläche, an den Harnröhrenlippen schmalbasig aufsitzende, hahnenkammartige, spitze Kondylome.

3. Neben spärlichen spitzen Kondylomen am Scheideneingang ein kleines Beet dunkelpigmentierter, kleiner, gestielter Geschwülstchen von Stecknadelkopf- bis über Hirsekorngröße mit grobpapillärer Oberfläche. Am rechten oberen Augenlid eine schmale, stark verhornte, aus filiformen Teilchen sich zusammensetzende ungefähr 3 mm hohe Warze.

4[1]). Nie geschlechtskrank gewesen. Von Mai bis Oktober 1922 verkehrte Pat. ausschließlich mit demselben Mädchen. Anfang September am Außenblatt eine Warze von der Größe einer kleinen Erbse, die nach kurzem Bestande entfernt wurde. Mit dem Auftreten dieser Warze stellte er den Verkehr mit dem Mädchen ein und nahm ihn erst wieder nach der Beseitigung auf. Anfang Oktober löste er das Verhältnis; seit dieser Zeit kein Geschlechtsverkehr. Vor Weihnachten 1922 entwickelte sich die jetzt bestehende Affektion. Sie begann in der Mitte des Innenblattes und breitete sich von hier rasch aus. — Keine Zeichen einer bestehenden oder vorausgegangenen Gonorrhöe. In der dorsalen Mittellinie des Vorhautinnenblattes herabreichend bis zum Sulcus coronarius ein etwa 4 cm langes, 2 cm breites annähernd ovales Beet von 3—4 mm hohen warzenartigen, vielfach zerklüfteten, rosafarbenen Wucherungen. An der Eichel in der dorsalen Mittellinie streifenförmig angeordnet himbeerartige bis erbsengroße spitze Kondylome. An der rechten Harnröhrenlippe, links an der Eichel hahnenkammartig vorspringende Wucherungen.

5. Bei der Freundin des Falles 4 an der Portio zwei erbsengroße rosarote spitze Kondylome. Kein Fluor, keine Zeichen einer bestehenden oder vorausgegangenen Gonorrhöe.

Bei sämtlichen 5 Fällen, mit Ausnahme von 4, wurden alle Geschwülste, die das verschiedenartigste Bild boten, entfernt und histo-

[1]) Fall 4 und 5 wurden von *Waelsch* in der Med. Klin. 1923, Nr. 16 ausführlich beschrieben.

logisch untersucht. Bei Fall 4 verschwanden die ungemein reichlichen Geschwülstchen spontan innerhalb 10 Tagen nach Abkappung eines typischen spitzen Kondyloms an der Eicheloberfläche.

Es war nun die Frage zu beantworten, ob es sich bei diesen in ihrem klinischen Bilde alle Übergänge von der harten Warze zum typischen spitzen Kondylom zeigenden Geschwülstchen tatsächlich um Warzen handelte, welche infolge ihres Sitzes an der Schleimhaut oder Haut sich zu den verschiedenartig klinischen Bildern entwickelt hatten.

Der anatomische Bau der Eicheloberfläche mit ihrer dünnen Hornschicht und den neben einfachen Papillen vorkommenden zusammengesetzten (*Eberth* erklärt sie den pilzförmigen Papillen der Zunge ähnlich), zwischen die sich die Oberhaut einsenkt, weist dieser Haut eine eigenartige Stellung zu.

Dabei war auch zu erwägen, ob nicht sekundäre Reizungen (irritative Entzündung) eine Änderung des ursprünglich klinischen Bildes der Warze im Sinne stärkerer Akanthose und Papillarwucherung unterstützten. Weiter lag auch die Möglichkeit vor, daß die erwähnten Reizungen Geschwülste entstehen ließen, welche das klinische Bild des spitzen Kondyloms nur imitierten, es sich also nur um infolge der entzündlichen Reizung papillär gewucherte Warzen handele.

Diese Frage konnte nur die histologische Untersuchung entscheiden. Diese sollte uns darüber Aufschluß geben, ob die verschiedenen klinischen Bilder verschiedene Entwicklungsstadien eines und desselben Prozesses seien, dessen Anfang die Warze und dessen Höhe das spitze Kondylom darstellt. Auch der Grad der entzündlichen Irritation mußte sich durch das Mikroskop nachweisen lassen.

Die *histologische* Untersuchung der Affektionen am Penis bei *Fall 1 und 2* ergab übereinstimmende Resultate. Es seien im folgenden die verschiedenen Stadien der Erkrankung geschildert.

Anfangsstadium: Das hervorstechendste Symptom ist die starke *Verlängerung und Verbreiterung der Retezapfen in umschriebenem Bezirke.* Sie sind kolbig verdickt oder gleichmäßig verbreitert, stumpf abgerundet oder mehr oder weniger zugespitzt. An ihren Enden treten sie hier und da miteinander in Verbindung. Den stark verbreiterten stumpfen Zapfen begegnen wir besonders in den mittleren Bezirken, während die der Randpartien sich mehr und mehr verschmälern und zuspitzen. Die zwischen den Zapfen gelegenen stark verlängerten Papillen sind verschmälert, stellenweise geradezu schlitzförmig, ihre Zahl ist entschieden geringer als die der benachbarten Epidermis. An der Oberfläche eine schmale parakeratotische Hornschicht; an anderen Warzen dieses Stadiums oder an anderen Stellen ein und derselben Warze sieht man auch mäßige Hyperkeratose. Schon unter dieser parakeratotischen Hornschichte oder unter dem schmalen Stratum granulosum beginnt an den Warzen, welche vom Innenblatt oder der Eicheloberfläche stammen und das Hautniveau nur wenig überragen, eine eigenartige Epitheldegeneration, die an ungefähr gleichartigen des Penisschaftes und Vorhautinnenblattes fehlt. Sie lokalisiert sich zumeist in der Nachbarschaft interpapillärer, nagelförmiger Einsenkungen der Hornschichte in das Epithel und tritt dann dort

in ziemlich umschriebenen Herden auf, die sich gegen die Spitze des Retezapfen allmählich verjüngen, also ungefähr dreieckigen Kontur haben. Man sieht hier die verschiedensten Bilder. Die Epithelzellen sind sehr stark gequollen, vakuolisiert, der sichelförmig verschmälerte Kern ist an die Wand gedrückt, an anderen Stellen zeigen sich hochgradige Protoplasmadegeneration in Form eigenartiger schaumiger Veränderung oder scholligen oder grobkörnigen Zerfalls. Der Kern bleibt aber immer deutlich erhalten und gut färbbar. Die augenscheinlich verdickten Zellmembranen dieser stark geblähten, manchmal auch vollkommen leeren Zellen bilden dann ein Maschenwerk mit deutlich streifigem Charakter (Zellmembran plus Protoplasmareste?). Die Brückenfasern, welche sonst an den Epithelzellen des Stratum spinosum deutlich zu sehen sind, fehlen hier vollkommen. In den tieferen Teilen des Herdes erscheint das Protoplasma der Zellen homogenisiert, die Zellgrenzen verwaschen, undeutlich. Stellenweise fließt dann das Protoplasma benachbarter Zellen zu einer gleichmäßigen oder leicht streifigen mit Kernfarbstoffen sich blaß färbenden Masse zusammen, die noch deutlich färbbare Kerne enthält.

In einer zweiten kleinen Warze sind die geschilderten Degenerationsprozesse nach In- und Extensität noch stärker. Die geschilderte Epitheldegeneration reicht fast durch die ganze Breite der gewucherten Stachelschichte herab bis an die basale Zellschicht, so daß an den meisten Stellen nur noch diese normal zu nennen ist. Sonst sieht man überall das oben geschilderte Maschenwerk, in den tiefen Teilen der Zapfen inter- und intracelluläres Ödem mit Vergrößerung der einzelnen Zellen, starker Verdeutlichung und Anspannung der Brückenfasern, deren Knöpfchen sehr gut sichtbar sind (Veränderungen, wie sie jüngst *Kreibich* an macerierter Haut ausführlich beschrieben hat). Man begegnet ferner auch spärlichen hyalinen Kugeln in kleinen Hohlräumen des Epithels.

Diese Epithelveränderungen sind wohl als Folge starker Maceration und irritativer Entzündung aufzufassen.

Stärkerer Entzündung begegnet man im Stratum subpapillare der gewucherten Teile, sie setzt sich von hier aus auf die Papillen fort.

Das *nächst höhere Stadium* ist gegeben durch eine *polsterartige Erhebung* jener Hautbezirke, in welcher die vorbeschriebene Epithelwucherung aufgetreten ist. Die Retezapfen sind noch mehr verlängert, auch verbreitert, stellen sich gegen den Rand der Wucherung mehr schräg, an den äußersten Randteilen liegen sie, stark zugespitzt, fast horizontal, ihre Spitzen gegen die Mitte der kleinen Geschwulst gerichtet. Die Enden der gewucherten Retezapfen liegen in gleicher Höhe mit den Spitzen der Zapfen der nur wenig veränderten oder gesunden Haut der Nachbarschaft. Ihre Tiefenwucherung wird also durch die Bindegewebswucherung paralysiert, die das ganze Gebilde in die Höhe hebt. Unter der Wucherung starke Entzündung, in geringerem Grade auch in den Papillen. Die Retezellen sind vollkommen normal mit schönen Brückenfasern, die Basalschicht überall gut entwickelt. Die Hornschicht größtenteils hyperkeratotisch, mit gutentwickeltem Stratum granulosum, besonders an den interpapillären Einsenkungen. An den Randteilen der Geschwulst begegnet man, entsprechend den schrägen oder in die Fläche umgebogenen Zapfen, zahlreichen Schräg- oder Flachschnitten.

In dem Maße, als die polsterartige Wucherung durch die exzessive Epithel- und Bindegewebswucherung immer höher wird, beginnen sich auch sekundäre Papillen in größerer Zahl zu bilden. Dies bewirkt weitere Vergrößerung und stärkere Erhebung. Dadurch entstehen allmählich *pilzförmige Wucherungen*, die sich an ihrer Basis mehr und mehr einschnüren und dadurch einen Stiel bekommen. Dazwischen sieht man auch ganz schmale oft nur 1—2 Papillen enthaltende, spornartig in die Höhe ragende Epithelwucherungen, welche dann durch Abschnürung sekundärer

Papillen und Sprossung seitlicher Epitheläste, fingerförmige Fortsätze entstehen lassen. Während die ursprünglich breitbasig aufsitzenden, dann gestielten Erhebungen eine leicht gewellte oder nur stellenweise stärker eingesenkte Oberfläche zeigen, bekommen die vorerwähnten spornartigen Wucherungen durch weiteres Wachstum, das den Stiel immer mehr auszieht und verschmälert, an ihrer Oberfläche tiefe Einkerbungen und Lappungen. Diese tief einschneidenden Buchten sind dann erfüllt mit hyperkeratotischen Hornmassen. Besonders an der Decke dieser Geschwülste begegnet man intensivster Epithelwucherung. Die Zellen sind hier ungemein zahlreich, eng aneinander gepreßt, auffallend klein. Entsprechend dem nach den verschiedensten Richtungen erfolgendem Epithel- und Bindegewebswachstum begegnet man dann im Schnitt neben längs getroffenen Zapfen und Papillen einem ausgebreiteten Maschenwerk von Schräg- und Flachschnitten.

Eng benachbarte pilzförmige Wucherungen verkleben und verwachsen augenscheinlich an ihren Berührungsstellen, so daß man dann in Verfolgung der Serienschnitte großen zwei- und mehrstieligen Geschwülsten begegnet.

Während unter den polsterförmigen Wucherungen die Entzündung im Stratum subpapillare zumeist hochgradig ist, und in dem Maße als sich die Wucherungen erheben auch zunimmt, sind unter dem Stiele der pilzförmigen Wucherungen die entzündlichen Veränderungen äußerst gering, im Stiele selbst mäßig, in der pilzförmigen Geschwulst sehr hochgradig. Es läßt sich jedoch eine sichere Beziehung zwischen stärkerer Entzündung und stärkerer Epithelwucherung bzw. Geschwulstbildung nicht feststellen.

Der *höchste Grad der Entwicklung der Geschwülste,* der sich klinisch als ein *typisches spitzes Kondylom* darstellt, zeigt auch ein entsprechendes histologisches Bild. Auch hier begegnen wir den oben geschilderten degenerativen Prozessen. In den ödematösen Zellen des Stratum spinosum sieht man dann kleine Körnchen von Kokkengröße und darüber, hauptsächlich im Protoplasma, aber auch im Kern, ferner auch in den Saftspalten. Ob diese chlamydozoenartige Gebilde darstellen *(Lipschütz, Ullmann),* oder ob es sich um den Effekt von Kerndegenerationen handelt, können wir vorläufig nicht entscheiden. Es ist uns aber letzteres wahrscheinlich. Das stark veränderte Bindegewebe ist sehr gefäßreich, besonders in den gewucherten und verzweigten Papillen.

Die histologische Untersuchung der Geschwülstchen ergab also in Übereinstimmung mit der klinischen Beobachtung das Nebeneinander eigenartiger Warzen, von Geschwülsten, welche schon Übergänge zum spitzen Kondylom darstellen, endlich von typischem spitzen Kondylom. Es wäre wohl sehr gezwungen, anzunehmen, daß das Nebeneinander von Warzen und spitzen Kondylomen auf die gleichzeitige Infektion mit beiden Geschwulstformen zurückzuführen sei. Dagegen sprechen auch die Übergänge zwischen ihnen. Wir können also wohl mit Bestimmtheit annehmen, daß wir es hier mit Entwicklungsstadien eines und desselben Prozesses, mit verschiedenen Formen einer und derselben Erkrankung, nämlich von Warzen, zu tun haben.

An der mit Hornschicht bekleideten Haut des Penisschaftes und des Außenblattes sehen wir Warzen, welche sich sowohl klinisch als auch histologisch doch von gewöhnlichen harten Warzen, z. B. der Hände, unterscheiden. Wir können sie aber doch nach den geschilderten histologischen Bildern, die sich im großen und ganzen decken mit der Dar-

stellung *Unnas*, *Dubreuilhs*, *Josephs* u. a., identifizieren mit Warzen, welche nur durch den Ort ihrer Entwicklung eine gewisse Modifikation erfahren haben. Letztere Behauptung können wir stützen durch die bekannten klinischen Unterschiede, welche Warzen an den Händen (eigentliche harte Warzen), solche des behaarten Kopfes (acanthoide und stark papilläre Warzen), der Augenlider und ihrer Nachbarschaft (acanthoide filiforme Warzen) darbieten, gar nicht zu reden von den flachen juvenilen Warzen. Die geschilderten Warzen des Penisschaftes und Außenblattes hatten flache Kugelmützengestalt, unwesentliche Hornauflagerungen, ohne wesentliche Zerklüftung, stärkere Pigmentation; ihre Konsistenz war weicher als die der „harten" Warzen.

Im Gegensatze zu diesen ergaben die histologischen Untersuchungen sehr stark in die Höhe gewucherte Geschwülstchen des Vorhautinnenblattes oder der Eicheloberfläche oder vom stark entzündeten Margo des Präputiums, also jener Geschwülste, welche Übergänge zum spitzen Kondylom bildeten oder dieses selbst darstellten, hochgradige Epithel- und Bindegewebswucherungen. Es ist wohl anzunehmen, daß die dünne Hornschicht an den erwähnten Hautpartien, welche außerdem noch durch Maceration zerstört ist, durch Wegfall des Gegendruckes günstige Bedingungen für Papillarhypertrophie und Acanthose gewähren. Hierzu käme noch das schon erwähnte Vorkommen zusammengesetzter Papillen an der Eicheloberfläche. Wirkt dann noch stärkere Maceration und irritative Entzündung ein, so ist die Möglichkeit der Entstehung jener Geschwülstchen gegeben, welche sich klinisch und histologisch nicht mehr von spitzen Kondylomen unterscheiden lassen. Und so können wir wohl auch mit großer Wahrscheinlichkeit, aber nicht mit absoluter Sicherheit (diese könnte doch nur die Impfung von Warzen auf Schleimhautpartien geben) annehmen, daß eigenartige anatomisch-physiologische Eigenschaften der Haut und sekundäre Einwirkungen (Maceration + Entzündung) bewirken, daß aus Warzen spitze Kondylome, durch Übergangsformen zwischen diesen beiden Bildern entstehen. Besonders die Entzündung des Bindegewebes, die mit proliferativen Veränderungen desselben einhergeht, dürfte dabei eine große Rolle spielen.

Fall 3. Den klinisch so verschiedenen Bildern der kleinen Geschwülste in der genitocruralen Falte und am oberen Augenlid entsprach ein gleichartiger histologischer Befund, augenscheinlich nur variiert durch den Sitz der Geschwülstchen und durch die auf sie einwirkenden sekundären Einflüsse.

a) *Geschwülstchen der Genitocruralhaut.*

Sie setzen sich zusammen aus zugespitzten oder kolbenartigen Fortsätzen, die wie gespreizte Finger in die Höhe ragen und mehrfach verzweigte schmale Papillen enthalten. Daneben sieht man auch flachere, seicht eingekerbte Wucherungen. Das Deckepithel ist überall stark verbreitert mit starker Acanthose; als Ausdruck der letzteren, die durch das Papillenbindegewebe an ihrer Wucherung gehindert wird, sieht man in den tieferen Teilen der Epithelzapfen ungemein reichliche, kleinkernige, dicht aneinander gelagerte Epithelzellen. Die Oberfläche der

Geschwulst trägt ein schmales, hyperkeratotisches Hornlager, im Bindegewebe mäßige Entzündung.

b) Die Warze vom Augenlid zeigt dasselbe Bild, nur sind die fingerförmigen Fortsätze reichlicher, länger, die Hornauflagerungen mächtiger und füllen die tiefeinschneidenden Buchten zwischen den Fortsätzen aus, so daß diese durch sie geradezu zusammengehalten werden. Entzündliche Erscheinungen sind äußerst geringfügig.

Flachschnitte durch diese Geschwülstchen ergaben Aufschlüsse über ihr Wachstum, das einerseits durch Epithel, andererseits durch Bindegewebswucherung zustande kommt. Die Frage, ob bei der Entstehung dieser Geschwülste die erstere oder die letztere das Primäre ist, eine Frage, die uns, nebenbei gesagt, ziemlich müßig erscheint, ist wohl dahin zu beantworten, daß der *Anstoß* zur Geschwulstbildung wohl vom Epithel ausgeht.

Wenn wir absehen von den bösartigen Geschwülsten des Epithels oder Bindegewebes mit ihrem schrankenlosen Wachstum, das zu einer vollkommenen Aufhebung des Gleichgewichtszustandes beider Hautteile führt, oder eine Folge desselben ist, besteht doch immer die Tendenz oder der Versuch auf die Wucherung des Epithels durch die des Bindegewebes zu reagieren, sie dadurch gewissermaßen zu kompensieren. Freilich bleibt es dann oft bei diesem Versuch, oder es ist ein solcher „mit untauglichen Mitteln", der dann der entstehenden Geschwulst ihr eigenartiges Gepräge gibt. So entstehen dann je nach dem schließlichen Überwiegen der Epithel- oder Bindegewebswucherung gewöhnliche harte Warzen, oder solche von acanthoidem oder papillärem Typus, oder endlich Geschwülste vom Aussehen des spitzen Kondyloms.

Die Präparate gaben uns auch Aufschluß über die Umstände, welche bei der Entstehung der sekundären Retezapfen und Papillen mitspielen und gestatten uns damit auch Rückschlüsse auf die Entstehung der Anfänge der Geschwülste. Es sei aber hier nochmals hervorgehoben, daß der Anstoß zur Geschwulstbildung vom Epithel ausgeht und auf die Infektion desselben zurückzuführen ist.

Die schmalen Papillen sind auffallend reich an kleinen, maximal erweiterten, strotzend mit Blut gefüllten Capillaren, die, auf engem Raum beisammenliegend, sich allenthalben an die basale Zellschicht herandrängen, von ihr durch einen ganz schmalen Bindegewebssaum getrennt sind oder sich geradezu in seichte Einbuchtungen des Epithels hineinschmiegen, die sich in dem Maße vertiefen als sich das Gefäß erweitert. Ihr Lumen umgrenzt dann nur die Endothelschicht. Wo die Endothelkerne im Schnitt nicht getroffen sind, scheint sie ganz zu fehlen, so daß die Blutsäule an dieser Stelle direkt an das Epithel anstößt. Hier verlieren die basalen Zellschichten oft ihre pallisadenförmige Anordnung. Auch in der nächsten Nachbarschaft der Gefäßchen begegnet man in Verfolgung der Schnittserien Anhäufungen roter Blutkörperchen in den basalen Zellschichten, die durch einen schmalen Streifen von Epithelzellen von den Gefäßchen in der Papille getrennt sind. Diese Zellen sind nicht mehr kubisch oder cylindrisch, sondern oval oder spindlig. Die Verfolgung der Schnittserien ergibt den Zusammenhang dieser Räume mit den Capillaren. Sie müssen wohl als Effekt von Gefäßsprossungen oder von Auseinanderdrängung des Epithels durch sich vorwühlende Diapedese gedeutet werden. Das sprossende Gefäß zieht dann Bindegewebe nach sich, so daß durch das Widerspiel der Kräfte, der Gefäß- bzw. Bindegewebswucherung einerseits, der Epithelwucherung andererseits und durch die diesem Gewebe innewohnende „Zielstrebigkeit" sekundäre Papillen bzw. Epithelsprossen entstehen.

An anderen Stellen des Papillengewebes, besonders an der Spitze der fingerförmigen Wucherungen tritt um die Capillarwand eine ungefärbte, schmale, scheinbar homogene oder feinst granulierte, sich fast nicht färbende Zone auf, in der aus

dem Verbande des Basalepithels gedrängte und auch ganz losgelöste Zellen liegen, oder umgeben sind von einer streifigen Substanz, die dort, wo sie an das basale Epithel grenzt kleinere und größere bläschenförmige Vakuolen enthält. In der nächsten Nachbarschaft zeigen die basalen Zellschichten intracelluläres Ödem, das ihr Gefüge lockert; die Zellen sind gequollen, ihre Kerne schlecht färbbar, stellenweise beginnen sie kolliquativ zusammenzufließen.

Wir können uns sehr gut vorstellen, daß, wenn der Prozeß mit mehr oder weniger stark entzündlichen Erscheinungen einhergeht, die im Epithel von starkem oder stärkstem inter- und intracellulärem Ödem, Degeneration usw. begleitet sind (Vorgänge, die die Widerstandsfähigkeit ihres Gefüges herabsetzen), im Bindegewebe sich in Ödem, Gefäßerweiterung, erhöhter proliferativer Tätigkeit äußern, Wucherungen entstehen müssen, die auf der höchsten Stufe ihrer Entwicklung zum spitzen Kondylom führen.

Fall 4. Nach ihrer Abkappung zerfiel die kleine Geschwulst an denjenigen Stellen in mehrere Stückchen, an welchen der flachgehende Abkappungsschnitt oberhalb ihrer Einkerbungen geführt wurde. Infolgedessen mußten wir die Randteile gesondert von den mittleren untersuchen. Die Randpartien zeigten in ihrem Übersichtsbild vollkommene Übereinstimmung mit den Geschwülstchen von Fall 3. Die Hyperkeratose war geringfügig, nur in den seichten Buchten sammelte sie sich und füllte sie aus. Entsprechend dem grobpapillären Bau sieht man „über die Oberfläche gewucherte, wie aufgeblähte Handschuhfinger auf die Haut aufgesetzte Bildungen.“ (*Max Joseph.*) An ihrem Ende sind sie abgeplattet, an den Randteilen niedrig; sie enthalten meist nur eine einzige stark in die Höhe gewucherte Papille, die, wie das sie bedeckende verbreiterte Epithel, sekundär gesproßt ist; auch hier im Epithel der Ausdruck starker Zellwucherung. Eine wesentliche Hypertrophie der Retezellen, in welcher *Max Joseph* ein unterscheidendes Merkmal des spitzen Kondyloms gegenüber der Warze sieht, läßt sich nicht konstatieren. In den tieferen Schichten des Stratum spinosum sieht man umschriebene, geballte Ansammlungen von Epithelzellen dicht aneinander gedrängt mit in die Länge gezogenen Kernen und einer gewissen Tendenz zur konzentrischen Schichtung. Diesen Zellballen begegnet man auch an mehreren Stellen der Decke der fingerförmigen Fortsätze. Keine wesentlichen Zelldegenerationen im Epithel bis auf wenige kleine Herde unter der Hyperkeratose mit intercellulärem Ödem verwaschenen Zellgrenzen usw., hier auch hyaline Kugeln. Das Bindegewebe der Papillen ziemlich locker und gefäßreich, seine Capillaren erweitert, mäßige Entzündung.

In den mittleren Anteilen der Geschwulst sind die fingerförmigen Fortsätze bedeutend in die Höhe gewachsen, von verzweigten Papillen durchzogen, das Epithel noch stärker verbreitert und gewuchert. Neben dichten Anhäufungen auffallend kleinkerniger Epithelien zumeist in der Nachbarschaft junger sekundärer Papillen sieht man auch in den höheren Epithelschichten große hypertrophische Zellen, welche denen des spitzen Kondyloms gleichen.

Auch hier lassen sich die Wucherungsverhältnisse der Blutcapillaren und ihre Beeinflussung des Epithels wie bei Fall 3 studieren. Sie sind hier nur viel hochgradiger.

Bei Fall 5 finden wir in den niedrigeren Teilen der Geschwulst dieselben Veränderungen wie bei Fall 4 bzw. 3. Das Bindegewebe ist hier noch gefäßreicher, die Entzündung stärker. Die größeren Geschwulstteile zeigen stärkere Wucherung von Epithel- und Bindegewebe und auf ihrer Höhe das Bild des spitzen Kondyloms mit hochgradigen wie bei Fall 1 und 2 beschriebenen Zelldegenerationen.

Überblicken wir nun die gleichartigen Befunde bei Fall 3, 4 und 5, so lassen sie sich nur als Entwicklungsstadien eines und desselben

Prozesses deuten. Dieser läßt sich sozusagen auf eine Grundform zurückführen, die durch die beschriebene Warze des Augenlids gegeben ist; der höchste Entwicklungsgrad entspricht klinisch und histologisch dem Bilde des spitzen Kondyloms. Dadurch erklärt sich auch das spontane Verschwinden der massenhaften und großen „spitzen Kondylome" bei Fall 4 nach Abkappung einer einzigen kleinen Geschwulst. Wissen wir doch, daß die Entfernung *einer* Warze oftmals genügt, um alle in der Nachbarschaft befindlichen spontan zum Verschwinden zu bringen.

Um nun den Beweis zu erbringen, daß Warzen und spitze Kondylome tatsächlich verschiedene Ausdrucksformen einer und derselben Erkrankung sind bzw. daß sich unter besonderen Verhältnissen aus Warzen spitze Kondylome entwickeln können, und daß in letzterem Falle die anatomisch-physiologischen Verhältnisse der Haut, zusammenwirkend mit Reizung derselben, für die Entstehung der verschiedenen klinischen Bilder maßgebend sind, war es notwendig, die allerersten Anfangsstadien von typischen spitzen Kondylomen an der Schleimhaut oder Übergangshaut zu untersuchen. Ergab diese Untersuchung ein übereinstimmendes Bild mit den Anfangsstadien der soeben geschilderten genitalen Affektionen bzw. der papillären Warze am Augenlid, so war damit wohl die klinische, histologische und wahrscheinlich auch ätiologische Identität erwiesen.

Zu diesem Zwecke wurde von einem weiblichen Genitale mit zahlreichen spitzen Kondylomen ein Hautstück excidiert, das neben sehr kleinen spitzen Kondylomen in deren Nachbarschaft grobsamtartig veränderte Oberfläche aufwies. Die Untersuchung der Serienschnitte ergab folgendes Bild:

Polsterartige Erhebungen im umschriebenen Bezirke mit verlängerten, verbreiterten auch seitlich gesproßten Epithelzapfen. In den tieferen Teilen der gewucherten Zapfen dichte Anhäufung kleinkerniger Epithelien, deren Kerne sich auffallend dunkel färben. An anderen Stellen bietet die beginnende Proliferation des Epithels das Bild bedeutender Verbreiterung des Deckepithels, dessen Papillen in ihrem Bereiche stark abgeflacht und augenscheinlich zum Teil dieser Abflachung zum Opfer gefallen sind (vgl. die Verminderung der Zahl der Papillen an den vorher beschriebenen Warzen, eine Veränderung, die *Unna* als charakteristisch für Warzenbildung ansieht). Die Epithelwucherung drängt sich gegen die hier reichlich vorhandenen Talgdrüsen vor und zerstört diese zum Teil. Vielleicht tut dies auch die gleichzeitig vorhandene stärkere Bindegewebswucherung. Dafür spricht, daß man neben Resten von Talgdrüsen einem dichten kernhaltigen Bindegewebe begegnet.

Innerhalb dieser polsterartigen Erhebungen treten dann umschriebene, über die Oberfläche emporwuchernde Fortsätze auf, die sich immer mehr und mehr in die Länge ziehen, dann spornartig in die Höhe ragen. Dort, wo diese spornartigen Wucherungen nicht mehr in ihrem Anfangsstadium vorliegen, sondern schon voll entwickelt sind, erheben sie sich aus muldenförmigen Vertiefungen der Haut, deren Deckepithel eher verschmälert und fast papillenlos ist. Die Epithel-Bindegewebsgrenze verläuft hier als wellenförmige Linie. Im Bindegewebe allenthalben mäßige entzündliche Veränderungen, die nur unter dem Stiel der Sporne etwas stärker

sind. Die Zahl der Talgdrüsen ist hier im Gegensatz zu ihrem sonst so reichlichen Vorkommen in der Nachbarschaft eine äußerst geringe.

In der Tiefe des Bindegewebes begegnet man einer allseits von Epithel umgebenen großen Cyste. Sie trägt an ihrer Innenfläche hyperkeratotische Hornmassen. Das Epithel bedeckt einen stellenweise ausgeglichenen, stellenweise durch Zapfenwucherung stärker entwickelten Papillarkörper. Diese Cyste ist, wie die Schnittserien ergeben, die seitliche Ausbuchtung stärker in die Höhe und seitlich gewachsener Wucherungen des Epithels und Bindegewebes, die dann auf der Höhe des Prozesses als vollentwickelte, vielfach verzweigte spitze Kondylome das Bild beherrschen.

Wir haben uns bei der Schilderung dieses histologischen Befundes mit Absicht so kurz gefaßt, um nicht die Darstellung in ermüdende Länge zu ziehen. Wir wollen nur noch summarisch erwähnen, daß die Entstehung der vielfach typisch verästelten spitzen Kondylome aus den spornartigen, gestielten Wucherungen sich hier in derselben Weise abspielt, wie wir dies bei den früheren Fällen ausführlich beschrieben haben.

Wir können uns demnach auf Grund unserer Darlegungen wohl den Schluß gestatten, daß unter den angegebenen besonderen Verhältnissen aus Warzen spitze Kondylome entstehen können. Damit soll selbstverständlich nichts gegen die berechtigte klinische Trennung dieser beiden Krankheitsbilder gesagt werden. Diese Trennung ist aber unseres Erachtens keine so unverrückbare, daß nicht fließende Übergänge zwischen diesen beiden Krankheitsbildern zugegeben werden müssen.

Es lassen ferner die Ergebnisse unserer histologischen Untersuchungen kaum einen anderen Schluß zu, als daß Warzen und spitze Kondylome sich auf dieselbe Ätiologie zurückführen lassen, und daß sie nur verschiedene Reaktionen auf eine gleichartige Ursache sind, die in ihrem klinischen Bilde beeinflußt werden durch die Lokalisation und durch sekundäre Einflüsse.

Literatur.

Cronquist, Über die Ätiologie und Pathologie des spitzen Kondyloms, H. Cronquist, Malmö 1912. — *Cronquist*, Bemerkungen zu *Waelsch*s Arbeit: Übertragungsversuche mit spitzem Kondylom, Arch. f. Dermatol. u. Syphilis **127**. — *Joseph, Max*, Spitzes Kondylom im Handbuch der Geschlechtskrankheiten Bd. III. — *Kreibich, C.*, Bau der Epidermis, Arch. f. Dermatol. u. Syphilis **141**. — *Ullmann, E. V.*, Ätiologie und Pathologie des Larynxpapilloms. Zeitschr. f. Hals-, Nasen- u. Ohrenheilk. **3**. — *Waelsch, L.*, Übertragungsversuche mit spitzem Kondylom, Arch. f. Dermatol. u. Syphilis **124**. — *Waelsch, L.*, Erwiderung auf die Bemerkungen *Cronquists*, Arch. f. Dermatol. u. Syphilis **127**. — *Waelsch, L.*, Beitrag zur Übertragbarkeit des spitzen Kondyloms, Med. Klinik Nr. 16, 1923. — *Ziegler*, Sitzungsberichte der schles. dermatolog. Gesellsch. Sitzung vom 19. VI. 1921.

(Aus der Dermatologischen Universitäts-Klinik Breslau [Direktor: Geheimrat Prof. *Jadassohn*].)

Lokales embolisches Bismogenol-Exanthem.

Von

Dr. Walter Freudenthal,

Assistent der Klinik.

Mit 1 Textabbildung.

(Eingegangen am 4. Dezember 1923.)

Im Laufe der letzten Monate beobachteten wir in der Männer-Poliklinik 3 Fälle*) von *lokalem Exanthem nach intraglutaealen Bismogenolinjektionen*, die wegen ihrer praktischen und theoretischen Bedeutung hier kurz wiedergegeben werden sollen.

Fall 1. Pat. *R. W.*, 32 Jahre. Lues III. Neosalvarsan- und Bismogenolkur. 23. III. 23 mittags 9. Injektion von 1 ccm Bismogenol. (*Technik* wie seit Jahren bei allen Einspritzungen ungelöster [speziell Hg-]Präparate: Abreiben mit Benzin, Einstich mit leerer Kanüle in den oberen äußeren Quadranten der Glutaealgegend, Aspiration, Absetzen, Zuwarten, ob Blut kommt, Aufsetzen, Injektion.)

$^1/_2$ Stunde nach der Injektion Schmerzen zuerst in der l. Gesäßgegend, die allmählich das l. Bein hinunter ziehen und gegen Abend außerordentlich stark werden. Dabei Kopfschmerzen, allgemeines Unbehagen. Kein Husten. Die Schmerzen im l. Bein halten am nächsten Tage noch an und lassen am darauffolgenden nach.

31. III. 23. Stichstelle leicht gerötet, infiltriert, etwas druckempfindlich. Unter Aussparung einer 4—6 cm breiten, fast freien Zone ist die Haut in flach kreisbogenförmiger Anordnung neben und besonders unterhalb der Einstichstelle in einem 1—3 fingerbreiten und etwa 10 cm langen Bezirk eigenartig verändert: *bläulich rote*, kaum infiltrierte schmale *Streifen bilden ein Netzwerk* mit pfennig- bis markstückgroßen rundlichen oder ovalen Maschen normaler Haut. Auf Druck verschwindet die Rötung, es bleibt eine ganz blaßbräunliche Verfärbung zurück. Nach 8 Tagen Exanthem fast vollständig abgeblaßt.

Fall 2. *A. B.*, 51 Jahre. Lues lat. 3. Kur Neosalvarsan und Bismogenol. 27. III. 23 mittags 8. intraglutaeale Injektion 1 ccm Bismogenol. 2 Stunden danach ohne äußeren Anlaß in der Gegend der Einstichstelle plötzlich starker, das ganze Bein lähmender Schmerz. Nach einer weiteren Stunde „aufsteigende trockene Hitze“, große Mattigkeit, kein Husten. Pat. muß sich ins Bett legen. Die Schmerzen nehmen bis zum Abend zu; zufällig bemerkt er bläuliche Flecke am Gesäß. Nachts Nachlassen der Beschwerden.

*) Über die ersten beiden hat *Jadassohn* schon ganz kurz beim Kongreß der Deutschen Derm. Gesellschaft München, Mai 1923, berichtet (siehe Arch. f. Dermatol. u. Syphilis **145**, 348). Zum 3. Fall vgl. Diskussionsbemerkung *Freudenthal* zu *Biberstein*, Wismutbehandlung der Syphilis. Ref. Klin. Wochenschr. 1923, 1959.

31. III. Injektionsstelle mit Umgebung in Pfenniggröße stark gerötet, leicht infiltriert, druckempfindlich. Darum eine 3—6 cm breite, fast freie Zone. An diese grenzt ein ziemlich scharf umschriebenes *Exanthem, das in flachem Bogen um die Injektionsstelle* lokalisiert ist. Es beginnt seitlich von dieser etwa in der Gegend des Trochanter maj. ziemlich schmal und dehnt sich, über die Gesäßgegend ziehend, bis auf vier Fingerbreite aus, um handbreit von der Crena ani ziemlich plötzlich aufzuhören. Lokalisation, Form und Farbe ganz ähnlich wie im ersten Fall, nur Rötung und Bräunung etwas lebhafter.

6. IV. Abblassung.

3. V. Um die Injektionsstelle pigmentierter Fleck in Pfenniggröße. Sonst nur noch blaßbräunliche Flecke.

Fall 3. *A. H.*, 26 Jahre. Lues II., 3. Kur Neosalv. und Bismogencl. 16. VII. 23 mittags 11. Injektion 1 ccm Bismogenol. Abends 7 Uhr stellt sich Pat. wieder vor. Er habe einige Minuten nach der Injektion starke Schmerzen im Gesäß gespürt, sei dann nachmittags viel gelaufen und geradelt, habe dabei Fiebergefühl gehabt und gegen Abend eine starke Schwellung der r. Gesäßhälfte gemerkt. Kein Husten. R. Glutaealgegend gerötet und geschwollen. Im oberen äußeren Quadranten Hautveränderung sehr ähnlich wie bei den ersten beiden Fällen; die *blauroten Streifen* $^1/_2$—2 cm breit, die freien Flecke z. T. zackig, fast *halbgürtelförmig bis vorn in die Leistengegend reichend*, am intensivsten in einem handbreiten Streifen dicht unterhalb der Spin. ant. sup. Hier auch dunkelrote infiltrierte Pünktchen, anscheinend an den Follikeln. Der stärkste Druckschmerz zwei fingerbreit unterhalb der Injektionsstelle. Neurologisch: Hyperästhesie, besonders im Bereiche der blauroten Streifen; stumpf und spitz wird dort nicht sicher unterschieden. Ausgesprochene Hyperästhesie gegen Kälte, nicht gegen Wärme.

17. Schmerzen geringer. *Probeexcision* aus einem Streifen (s. u.).

20. Einzelne, vorher besonders intensiv blaurote Züge mehr graurot verfärbt mit hellroter Umsäumung.

24. Im allgemeinen abgeblaßt, nur unterhalb der Spina in einem nach oben konkaven Halbkreis noch stark ausgeprägt; hier dunkelblaurote, wie beginnende *Nekrose* aussehende Stellen von blau- und blaßhellroten Streifen umgeben.

26. Weiter zurückgegangen. Einzelne der braunroten Stellen mit einer dünnen Kruste bedeckt.

Diese 3 Fälle gestatten folgende *zusammenfassende Darstellung*: Bald nach der Injektion treten von der Stichstelle ins Bein ausstrahlende *Schmerzen* auf, die den Gang behindern. Das *Allgemeinbefinden* kann mehr oder weniger gestört sein. Sehr schnell wird — evtl. neben allgemeiner *Schwellung* und *Rötung* der Glutaealgegend — ein flach *bogenförmig* um die Injektionsstelle angeordnetes, selbst *halbgürtelförmig* um die Hüfte bis in die Leistengegend sich erstreckendes Exanthem sichtbar. Es besteht aus schmalen *blauroten Streifen*, welche rundliche, ovale oder unregelmäßig zackige *Maschen normaler Haut* von Münzengröße einschließen. In den am stärksten befallenen Partien besteht Neigung zur *Nekrose*. Nach mehreren Tagen ist das Exanthem unter Hinterlassung einer bräunlichen Pigmentierung abgeblaßt. Nachteilige Folgen wurden nicht beobachtet. Bismogenol wurde weiter gegeben und anstandslos vertragen*).

*) Ein analoger Fall scheint an der Heidelberger Hautklinik beobachtet worden zu sein (mündliche Mitteilung von Herrn Prof. *Bettmann*).

Das Exanthem hat, wie aus der Beschreibung hervorgeht, mit der Livedo racemosa eine gewisse Ähnlichkeit. Das plötzliche, mit Schmerzen verbundene Auftreten, die unilaterale oder gar (im 3. Fall) halbgürtelförmige Anordnung und schließlich die Neigung zur Nekrose erinnert an den Zoster; dort ist die Morphologie der Hautveränderungen ganz verschieden. Ob es sich bei dem kürzlich von *Lehner*[10]) aus der *Török*schen Poliklinik publizierten Falle um die gleiche Affektion oder um einen echten Zoster, wie der Verf. annimmt, gehandelt hat, ist aus der kurzen Beschreibung nicht zu ersehen; das Auftreten von gruppierten Bläschen ließe sich aus der Pathogenese unseres Exanthems schließlich auch erklären. Doch war in diesem Falle zugleich ein universelles Exanthem vorhanden, dessen Erklärung unter jeder Bedingung große Schwierigkeiten macht.

Während die Wismut-Literatur, soweit ich sehe, keine weiteren auch nur einigermaßen an die unseren erinnernden Fälle enthält, ist eine nach manchen Richtungen ähnliche Affektion nach Injektionen von *Quecksilber* einige Male beschrieben worden, jedoch gehört auch sie zu den großen Seltenheiten.

Vor 2 Jahren berichtete *Saphier*[1]) über eine „Zosteriforme Hautnekrose nach intramuskulärer Einspritzung von Hg succinimidat.". Der Fall übertrifft die von mir beschriebenen wesentlich an Intensität. 2 Min. nach der Injektion unter intensivsten Schmerzen Kollaps: Außen und unten von der Injektionsstelle eine dunkelblaue Verfärbung, deren Ränder blau bis hellrot verfärbt und halbinselartig polycyclisch geformt waren. Nach 10 Tagen anfangs oberflächliche, dann bis in die Subcutis reichende Nekrose der zentralen Partien. *S.* erwähnt als einzigen ähnlichen Fall einen von *Touton*[1]) als „Zoster femoralis nach Hg salicyl.-Injektion" bezeichneten. *Jadassohn*[2]) wies damals darauf hin, daß in der älteren Literatur bereits vereinzelte derartige Fälle bekannt sind: 3 von *Lesser*[3]), 1 von *Brocq*[4]) und 1 selbst beobachteter (Salicyl-Hg) bisher noch nicht veröffentlichter. In einer Entgegnung teilt *Saphier*[5]) noch einen weiteren Fall von *Fr. Mayer*[6]) mit, der den von mir beschriebenen sehr ähnelt: 3—4 Minuten nach der Injektion von 0,05 Hg salicyl. starke Schmerzen im Gesäß und im ganzen Bein. Nach 10—15 Minuten unterhalb der Injektionsstelle langgestreckte, bläulichrote Verfärbungen in baumartiger Verzweigung. Nach 15 Tagen Nekrose. Schnelle Heilung. *Mayer* erwähnt einen Fall von *Hildes*[7]): 6. Sublimatinjektion. Zuerst Infiltrat, dann Gangrän, kraterförmig vertieftes Geschwür. Ferner *Welander*[8]): Unter 25 000 Injektionen 3 mal ein Blutgefäß in der Hinterbacke verletzt" mit nachfolgender bedeutender empfindlicher Anschwellung, die erst nach Wochen verschwand.

Erwähnen möchte ich, daß unter 8 Fällen mit Angabe des Präparates eine Gangrän 5 mal nach einem gelösten und 2 mal nach einem ungelösten Hg-Präparat auftrat.

Gewiß sind diese Erscheinungen sehr viel hochgradiger als in meinen Bismogenol-Fällen, aber sie erinnern doch so sehr an diese, daß man sie zur Besprechung heranziehen muß.

Die *Pathogenese* der Hg-Fälle ist umstritten. *Lesser* glaubt, daß beim Einstechen eine sehr starke Blutung zustande komme und das Gewebe so schädige, daß es bei nachfolgender Durchtränkung mit der Hg-Lösung der

Nekrose anheimfalle. Viel wahrscheinlicher als die Verletzung einer Vene, in der der Druck zu gering sei, sei An- bzw. Durchstich einer Arterie. *Saphier* glaubt an eine „unmittelbare Verletzung eines Astes des Plexus lumbosacralis, wobei auch eine chemische Schädigung in Betracht kommen könnte.“ *Brocq* und *Touton* nehmen ebenfalls eine Nervenverletzung an, *Touton* denkt aber auch an die Möglichkeit eines reflektorischen Zosters. *Barthélemy* (Diskussion zu *Brocq*) denkt an eine Gefäßverletzung.

Hierzu möchte ich nur bemerken, daß der Druck in einer mittleren Arterie bei einer kleinen Verletzung durch eine Kanüle kaum hinreichen dürfte, um eine größere Blutung in das Gewebe zu bewirken. Ebensowenig scheinen mir die Krankheitsbilder einer (ascendierenden und descendierenden?) Neuritis oder einem Herpes zoster zu entsprechen.

Einigermaßen aufgeklärt wurde die Pathogenese durch die *histologische* Untersuchung in meinem 3. Fall.

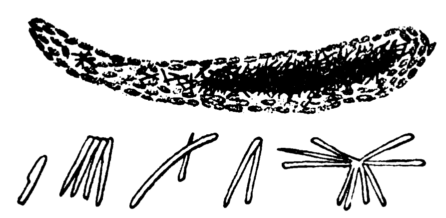


Abb. 1. Kl. Arterie mit *Embolus* aus Bismogenol-Krystallen; darunter *Krystalle* aus der Bismogenol-Emulsion bei stärkerer Vergrößerung.

Paraffinschnitte des alkoholfixierten Gewebes wiesen bei verschiedenen Färbungen übereinstimmend folgenden Befund auf:

Im Papillarkörper etwas stärkere, in der Cutis geringere perivasculäre Infiltration, darunter verhältnismäßig viel Mastzellen. Bei einigen Arterien und Arteriolen der mittleren und tieferen Cutis, besonders in der gefäßreichen Nachbarschaft der Schweißdrüsen ist das *Lumen* mit einer *blaßbräunlichen Masse* erfüllt. Bei stärkerer Vergrößerung erkennt man, daß diese *Emboli*, die das Lumen vollständig oder teilweise — einen schmalen Spalt in der Mitte lassend — verstopfen, aus *feinen nadelförmigen Krystallen* bestehen (Abb. 1). Die Gefäßwände sind verhältnismäßig gut erhalten.

Die gleichen feinen Nadeln fand ich bei der mikroskopischen Untersuchung der *Bismogenol-Suspension* einer ganzen Anzahl von Flaschen jüngeren und auch älteren Herstellungsdatums, die mir von der Firma *Tosse* freundlichst zur Verfügung gestellt wurden, während *Schubert*[11]) bei Bismogenol im Dunkelfeld das Tyndallphänomen, das Bild des geformten Milchstraßennebels und die Größe der Teilchen als ultramikroskopisch beschreibt. Er glaubt, ein „auffälliges Zusammengehen zwischen Schmerz, Toxicität und Teilchengröße“ konstatieren zu können; unser aus feinen Nadeln bestehendes Bismogenol aber wurde von sehr zahlreichen Patienten (vgl. *Biberstein*[12]) ohne jeden Schmerz vertragen. Da auch *Cl. Grimme*[13]) das Bismogenol als ein amorphes fühlloses Pulver, „frei von scharfen Krystallkanten“ (die Krystalle bei unseren Bismogenol-Krystallen wären übrigens zu klein, um gefühlt werden zu können), bezeichnet, wäre das verschiedene mikroskopische Bild vielleicht durch ein verschiedenes Fabrikationsverfahren zu erklären.

Auf Grund des klinischen und histologischen Bildes können wir uns die *Entstehung* dieses Exanthems nunmehr folgendermaßen vorstellen:

Bei der Injektion gelangt Bismogenol in eine tiefer gelegene *Arterie* — bei unseren Fällen vielleicht in die Art. glut. sup. — und durch sie in die cutanen Arterien. Hier bilden sie teils vollständig, teils partiell obturierende *Emboli*, um die sich die perivasculäre Entzündung etabliert. Der heftige *Schmerz* kann wohl als „ischämischer" aufgefaßt werden.

Die starke *Schwellung und Rötung* der Glutaealgegend, die bei meinem 3. Fall und bei den Hg-Fällen besonders in Erscheinung tritt, wäre als vermehrte collaterale Blutzufuhr (aktive Hyperämie — *Cohnheim*) anzusehen, wenn man nicht mit *Bier*[14]) annimmt, daß die Capillaren sich bei unzureichender Blutzufuhr erweitern und Blut aus der Nachbarschaft ansaugen.

Besonders interessant ist die *Netzform* des Exanthems. Wir kennen diese ja sowohl von dem Refrigerationsphänomen als von der Hitzwirkung; sie kommt ferner bei einer Anzahl von Hautkrankheiten vor, so auch bei der Livedo racemosa, bei welcher neben der baumförmigen die Netzanordnung viel erwähnt wird. Bei dieser wie bei den ersterwähnten thermisch bedingten Hautveränderungen spielen gewisse Einwirkungen auf die Gefäße bzw. auf die Gefäßnerven (*Spalteholz*) die wesentlichste Rolle für die Anordnung. Aber die Pathogenese im einzelnen ist bei alledem noch so strittig, daß ich hierzu nur Hypothetisches vorbringen könnte.

Die reizlose Beschaffenheit des Bismogenols bedingt wohl den an sich benignen Ablauf der embolischen Veränderung — es wird eben auch aus den Arteriolen bald resorbiert, evtl. ohne daß diese definitiv zerstört werden, oder der collaterale Kreislauf bildet sich gerade in dem relativ wenig geschädigten Gewebe schnell und gut aus. Die *Allgemeinerscheinungen* sind — wenn nicht auf den Schock durch den heftigen Schmerz — vielleicht auch auf die aus den zahlreichen kleinen intravasculären Depots schneller und energischer erfolgende Resorption zurückzuführen.

Es ist bei den außerordentlich übereinstimmenden Erscheinungen meiner Bismogenol-Fälle kaum zweifelhaft, daß alle drei auf den gleichen Mechanismus zurückzuführen sind, den ich in dem einen histologisch nachweisen konnte.

Nicht mit der gleichen Sicherheit kann ich natürlich behaupten, daß die erwähnten Hg-Schädigungen in der gleichen Weise zu erklären sind. Es liegt aber bei den — abgesehen von den Intensitätsdifferenzen — sehr ähnlichen Erscheinungen nahe, auch für sie eine analoge Pathogenese anzunehmen. Es wäre wohl möglich, daß das Eindringen des Hg in das arterielle Blut zu einer viel intensiveren Schädigung führen kann, indem — und zwar gerade bei den gelösten Salzen — eine sehr starke Wandalteration der Arteriolen zustande kommt. Es ist das

natürlich bei einer intraarteriellen Injektion ganz anders als bei einer intravenösen — bei dieser wird das Hg-Präparat sofort stark verdünnt und kommt in immer weitere Gefäße; bei der Arterie ist die Verdünnung viel geringer und das Blut-Hg-Gemisch kommt in immer kleinere Gefäße, also bei relativ stärkerer Hg-Konzentration in intimere Berührung mit den Wandelementen. Dazu ist die gewebsschädigende Kraft des Hg, wie man es schon aus dem klinischen Ablauf entnehmen kann, größer als die des Bismogenol.

Sehr auffallend ist, daß wir in unserer Klinik schon 3 solche Fälle bei Bismogenol beobachtet haben, während sie von anderwärts, wie erwähnt, nicht berichtet sind. Das kann aber wohl weder an der Technik noch am Präparat liegen. Sehr auffallend ist auch die Zahl dieser Fälle, während die, wie ich glaube, in gleicher Weise zu erklärenden Hg-Schädigungen so selten sind, daß sie in vielen Jahren in der Literatur nur ganz spärlich berichtet sind.

Literatur.

[1]) *Saphier*, Münch. med. Wochenschr. 1921, Nr. 13, 394. — [2]) *Jadassohn*, Münch. med. Wochenschr. 1921, Nr. 27, S. 852. — [3]) *Lesser*, Berl. klin. Wochenschr. 1899, Nr. 16, S. 357. — [4]) *Brocq*, Ann. de dermatol. et de syphiligr. 1901, S. 347. — [5]) *Saphier*, Münch. med. Wochenschr. 1921, Nr. 31, S. 990. — [6]) *Mayer, Fr.*, Inaug.-Diss. Berlin 1919. — [7]) *Hildes*, Jahrbuch d. bosn.-herzegow. Landesspit. Serajewo. Wien 1898. — [8]) *Welander*, Arch. f. Dermatol. u. Syphilis **46**, 39. 1898. — [9]) *Touton*, Arch. f. Dermatol. u. Syphilis 1889, S. 775. — [10]) *Lehner*, Dermatol. Wochenschr. 1923, Nr. 37, S. 1107. — [11]) *Schubert*, Dermatol. Wochenschr. 1923, Nr. 23, S. 503. — [12]) *Biberstein*, Klin. Wochenschr. 1923, Nr. 42, S. 1959. — [13]) *Grimme*, Fortschr. d. Medizin 1922, Nr. 39/40. — [14]) *Bier*, Virchows Arch. f. pathol. Anat. u. Physiol. **147**, 256. 1897.

Nachtrag bei der Korrektur. In der Zwischenzeit hat *M. Oppenheim* einen Fall von „Blitzfigurenähnlicher Hautveränderung nach intramusc. Hg.-Injektion" demonstriert (Wien. Derm. Ges. vom 25. X. bzw. 22. XI. 23. Zentralbl. Bd. XI, S. 286 f.). Er hat in der Literatur nichts Analoges gefunden — in der Tat sind die von mir zusammengestellten Fälle auffallend wenig bekannt geworden. *O.* spricht sich für die neurogene Entstehung aus (ebenso *Ullmann* in der Diskussion). Ich möchte in Analogie mit den übrigen Fällen und im Hinblick auf das klinische Bild des *O.*schen Falles („harte *Stränge* conform den Streifen") die embolische Entstehung doch auch hier für die wahrscheinlichste halten. Die Hypertrichosis — übrigens bei keinem anderen Falle erwähnt — läßt sich jedenfalls nicht nur neurogen entstanden denken, sondern als Folgeerscheinung verschiedenster Reize.

Bei einem poliklinischen Pat. (*J. A.*) gelangte vor einigen Tagen noch folgender Fall als Nebenbefund zu unserer Kenntnis. Von einer länglichen tiefen Narbe etwa in der Mitte des l. Glutäus ziehen, besonders nach dem Trochanter maj. zu, der Livedo racemosa durchaus ähnliche, jedoch z. T. etwas infiltrierte Streifen. Anamnese: Vor 15 Jahren während der III. Kur nach Hg. salicyl.-Inj. sofort furchtbarer Schmerz, Atemnot, kein Husten. Nach einigen Tagen an der Injektionsstelle tiefes, kraterförmiges, eitriges Geschwür, das nach einigen Wochen abheilte.

Untersuchungen über experimentelle Pigmenterzeugung durch Teerpinselung von Mäusen[1].

[Beitrag zur Kenntnis des experimentellen Teercarcinoms der Maus[2].]

Von

Priv.-Doz. Dr. **B. Lipschütz** (Wien).

Mit 5 Textabbildungen.

(*Eingegangen am 29. Dezember 1923.*)

I.

Die zeitlichen und topographischen Verhältnisse bei der experimentellen Pigmenterzeugung durch Teerpinselung.

Die besondere Bedeutung, die den von mir beobachteten Pigmentveränderungen bei geteerten grauen und schwarzen Mäusen in biologischer Hinsicht zukommen dürfte, hat mich veranlaßt, sie zum Gegenstand genauerer Untersuchungen zu machen. Dabei wurde stets auf den Zusammenhang der Pigmentveränderungen mit dem jeweiligen Entwicklungsstadium des krankhaften Prozesses innerhalb der geteerten Hautgegend geachtet und zum Teil auch der Einfluß äußerer Faktoren auf die Pigmentbildung studiert.

Im Gegensatz zu den meisten bisherigen Arbeiten über das experimentelle Teercarcinom der Maus, die sich mit der genauen Feststellung der Gewebsbefunde des *zweiten*, durch das Auftreten „präcanceröser Warzen" und später des Carcinoms gekennzeichneten *Stadiums* der experimentellen Erzeugung des Teercarcinoms befassen, habe ich in vorliegender Arbeit auch die Veränderungen des „Latenzstadiums" (im Sinne *Bangs*) berücksichtigt. Wie ich zu zeigen versuchen werde, bietet gerade dieses *erste* Stadium in vielfacher Hinsicht bemerkenswerte Befunde dar, die auch für die Pigmentforschung einen gewissen Fortschritt bedeuten.

Das beachtenswerteste Ergebnis besteht in der Feststellung der *Möglichkeit, durch Teerung grauer oder schwarzer Mäuse regelmäßig Hautpigmentbildung experimentell zu erzeugen.* Ich verstehe dabei unter

[1] Ausgeführt mit Unterstützung der Elisabeth Thompson-Stiftung (Amerika).

[2] Siehe meine Untersuchungen über das experimentelle Teercarcinom der Maus. Wien. klin. Wochenschr. 1921, 1922, 1923 und Zeitschr. f. Krebsforsch. 1923.

experimenteller Pigmenterzeugung[1]) *das im Versuch gesetzmäßig nachweisbare Auftreten melanotischen Pigments, sei es an Stätten, wo normalerweise Pigment fehlt, sei es in Zellen, die in der normalen Haut der Maus die Fähigkeit der Pigmentbildung regelmäßig vermissen lassen.* Als Ursache dieser pathologischen Pigmentbildung ist vielleicht im Sinne *Blochs* mit einer starken Steigerung der der Pigmentbildung zugrunde liegenden Fermenttätigkeit, evtl. auch mit einer stärkeren Zufuhr von Propigmenten zu rechnen. Jedenfalls weisen die Ergebnisse meiner Pigmentuntersuchungen eindringlich auf die durch die Teerpinselung ausgelösten schweren Alterationen des normalen Zellchemismus der Haut hin.

Die mannigfachen Veränderungen, die unter der Einwirkung der Teerpinselung die zur Pigmentbildung befähigten Gewebsanteile der Haut erfahren, sind sowohl bezüglich ihres makroskopischen Bildes als auch ihres mikroskopischen Verhaltens in einer ganzen Reihe charakteristischer, *gesetzmäßig* ablaufender Vorgänge begründet. Ich habe bereits in früheren Arbeiten auf die unter drei verschiedenen klinischen Bildern auftretenden, makroskopisch wahrnehmbaren Pigmentveränderungen der Haut aufmerksam gemacht (*pigmentierte Pachydermie, fleckenförmige und knotenförmige Melanome*) und möchte, um Wiederholungen zu vermeiden, auf ihre in den angeführten Arbeiten gegebene ausführliche Schilderung verweisen. Hier sollen zunächst die *zeitlichen und topographischen* Verhältnisse bei der durch die Teerpinselung bewirkten experimentellen Pigmenterzeugung besprochen und gleichzeitig auch die sonstigen experimentell ausgelösten histologischen Veränderungen des Latenzstadiums geschildert werden.

Selbstverständlich haben die hier zu machenden Angaben nur für das von mir verwendete Teerpräparat und wohl auch nur für die in unserem Laboratorium benützten (Wiener) Mäuse Geltung, so daß sich mit dem Wechsel dieser zwei Versuchsfaktoren, Schwankungen und selbst Abweichungen von den von mir gewonnenen Resultaten ergeben könnten.

Bevor ich zur Schilderung der Versuche übergehe, ist es notwendig, mit einigen Worten des Verhaltens der *normalen* Haut der Maus, die stets als Kontrolle diente, zu gedenken. Das sehr zarte meist zweischichtige Deckepithel der grauen und schwarzen Maus ist vollkommen pigmentfrei; den Farbenunterschied zwischen weißen und grauen bzw. schwarzen Mäusen bedingt vornehmlich der Pigmentgehalt

[1]) Ich sehe hier von einer Besprechung der Pigmentbildung, wie sie sich zum Beispiel durch Lichteinwirkung auf die rasierte Kaninchenhaut erzielen läßt (*Grund, Hellmich, Lutz* u. a.) ab; denn was unsere Untersuchungen von allen früheren Arbeiten unterscheidet, ist der Umstand, daß es durch Anwendung bestimmter *chemischer* Substanzen (wie sie sich im Teer vorfinden) gesetzmäßig gelingt, eigenartige makroskopisch nachweisbare Pigmentierungen der Haut bei dazu disponierten Tierrassen auftreten zu lassen.

des Follikelepithels, wobei die Elemente der äußeren Wurzelscheide, die Haarmatrix und die Haare selbst Sitz des Pigments sind. Des weiteren findet sich bei grauen und schwarzen Mäusen regelmäßig Pigment auch im Corium vor, wenn auch spärlich und unregelmäßig verteilt. Besonders deutlich ist das melanotische Pigment im versilberten Präparat (nach *Bizzozero*) nachzuweisen, und man gewinnt den Eindruck, als würde hier auch quantitativ mehr Pigment zur Darstellung gelangen als etwa im Pappenheim-Präparat. Der Form nach stellen die Pigmentzellen im Corium kürzere und längere, manchmal auffallend lange, einen gewellten Verlauf zeigende Bindegewebszellen dar, die sich mit der Silberlösung tief schwarz imprägnieren und stellenweise selbst in kleinen Häufchen und in beträchtlicher Entfernung vom pigmentierten Follikelepithel zu finden sind.

Diese Pigmentzellen sind im *Bloch*schen Sinne als *Melanoblasten* der Cutis und nicht etwa als Pigmentträger, *Chromatophoren*, zu deuten. Dafür spricht auch die Tatsache, daß vom Deckepithel ein Abtransport von Pigment natürlich nicht stattfindet, und daß die Pigmentzellen, wie bereits oben erwähnt, auch entfernt vom pigmentierten Follikelepithel angetroffen werden, derart daß auch dieses als etwaige Pigmentquelle wohl kaum in Betracht kommt. Bei niederen Tierarten wird bekanntlich Pigment selbständig im Corium gebildet; aber auch beim Affen finden sich Melanoblasten in großen Mengen in der Cutis vor (*C. Toldt jun.*), wo sie miteinander anastomosierend ein Netzwerk bilden und durch das Epithel durchscheinend die blaue Farbe der Affenhaut bedingen. Beim Menschen kommen Melanoblasten nur im Epithel vor (*Bloch*).

Mastzellen sind *normalerweise* in der Mäusehaut zu finden.

Was den *technischen* Teil der mikroskopischen Untersuchung betrifft, wurde derart vorgegangen, daß von der 40. Stunde angefangen, in mehr oder weniger regelmäßigen Zeitabständen, je nach den jeweiligen makroskopisch nachgewiesenen Hautveränderungen, kleine Hautfragmente excidiert und der üblichen Behandlung unterzogen wurden. Am häufigsten wurde nach *Pappenheim* gefärbt, wodurch sehr kontrastreiche Bilder erzielt wurden; die Untersuchung auf Pigment wurde zum Teil durch Silberimprägnation nach *Bizzozero* durchgeführt, zum Teil auch mit dem mir von Herrn *Bloch* freundlichst überlassenen Dopareagens. Zur Bleichung des Pigments wurde Wasserstoffsuperoxydlösung (3%) verwendet. Diese Untersuchungen wurden bis zum Ablauf des Latenzstadiums, das bei einzelnen Versuchstieren fast 7 Monate umfaßte, vorgenommen.

Bei meinen Versuchen, den Ablauf des bei der Teerpinselung ausgelösten Vorganges, namentlich bezüglich der *experimentellen Pigmentbildung* zu verfolgen, bin ich zu folgenden Ergebnissen gelangt[1]:

40 *Stunden* nach einer einmaligen Teerpinselung finden wir eine mäßige, aber deutliche Reaktion vorzugsweise der schon im normalen Corium vorkommenden Melanoblasten, die namentlich im Silberpräparat reichlicher zu sein scheinen. Um Chromatophoren (im Sinne *Blochs*) kann es sich hier nicht handeln, denn das Epithel ist noch unpigmentiert, bzw. weist nur bei genauerem Suchen ganz spärliche, vereinzelt liegende Dendritenzellen auf.

In histologischer Hinsicht scheint mir eine frühzeitig einsetzende pathologische *Verhornung* des Epithels in Form einer „initialen Para-

[1]) Aus äußeren Gründen mußte von der Wiedergabe der Protokolle abgesehen werden.

keratose", ausgelöst durch die chemische Zellschädigung, Beachtung zu verdienen.

90 *Stunden* nach einer einmaligen Teerpinselung sind die Gewebsveränderungen deutlicher ausgeprägt. Das Epithel differenziert sich in ein Stratum corneum, Stratum granulosum und in eine aus etwa 3 Zellagen zusammengesetzte Stachelschicht. Neben Mitosen begegnet man auch Amitosen mit 2 und 4 Kernen. Im Pappenheimpräparat erscheint die Basalzellenschicht etwas dunkler gefärbt als die darüber liegenden Zellschichten. Es besteht ein mäßiges intraepitheliales Ödem. Die Zellkerne sind hell, ohne deutliches Chromatingerüst, die Nucleolen tief dunkelrot gefärbt. Die Cutis ist mäßig ödematös und enthält Mastzellen. Elastin nicht vermehrt, die Haarfollikel intakt. Das Epithel ist in diesem Stadium im allgemeinen noch unpigmentiert und enthält nur hier und da schlanke Den-



Abb. 1.

dritenzellen; einzelne Pigmentgranula finden sich auch im Protoplasma der Basalzellen. Im Corium ist keine Pigmentvermehrung nachzuweisen.

Diese Versuche lehren somit, daß die experimentelle Pigmentbildung bei der mit Teer gepinselten Haut der grauen und schwarzen Maus *frühzeitig* einsetzt.

Untersucht man am *8. Tag* nach einer einmaligen Pinselung, so ist die Akanthose des Epithels deutlicher ausgeprägt und weist neben Mitosen auch Amitosen auf. Das elastische Gewebe ist normal. Das Epithel ist stellenweise ganz pigmentfrei, stellenweise begegnet man Melanoblasten in der Basalzellenschicht und spärlichen Pigmentgranula im Protoplasma der Basalzellen. Das Corium enthält Pigmentzellen vom Typus langer und schmaler Bindegewebszellen.

Dem gleichen Befund begegnet man, wenn innerhalb von 8 Tagen zwei Teerpinselungen vorgenommen werden.

Nach *13tägiger* Versuchsdauer (4 Pinselungen) läßt sich eine intensive Pigmentierung des Epithels sowohl in Form zahlreicher typischer

Dendritenzellen als auch durch stärkere Pigmentierung des Protoplasmas der Basalzellen nachweisen; nur vereinzelte Epithelabschnitte haben an dem Pigmentierungsvorgang nicht teilgenommen. Im Corium läßt sich Pigment nur spärlich feststellen (Abb. 1).

Ähnlichen Verhältnissen begegnet man nach 7 Pinselungen am *24. Versuchstag*. Deutlich ausgesprochene Pigmentierung des Epithels. Über die dabei gemachten Beobachtungen betreffend die Beziehungen der Pigmentbildung zu den reichlich vorhandenen Mastzellen soll an anderer Stelle ausführlicher berichtet werden. Hier sei nur angeführt, daß einzelne Mastzellen in ihren Ausläufern ziegelrote (Mastzellen-)Granula zeigen, während sie in anderen Melaningranula zu enthalten scheinen. Der Befund ist zwar spärlich, der Farbenunterschied im Pappenheim-Präparat aber nicht zu verkennen.

Am *30. Versuchstag* ist eine gleichmäßige *diffuse* Pigmentierung des Epithels vorhanden; auch die höheren Zellschichten des akanthotischen Epithels nehmen an der Pigmentierung teil. Im Gegensatz dazu ist das Corium nur mit spärlichen Pigmentzellen versehen, die zum Teil einen knollig verdickten Zelleib mit spärlichen kurzen Ausläufern besitzen.

Das gleiche Bild findet sich im allgemeinen auch am *90. Versuchstag*, jedoch macht sich hier schon eine gewisse *Pigmentunruhe* bemerkbar, die es mit sich bringt, daß das Epithel mehr unregelmäßig pigmentiert erscheint. Entsprechend den Angaben *Bierichs* ist das elastische Gewebe stark vermehrt.

Am *138. Versuchstag* ist die Akanthose deutlich ausgeprägt; Mastzellen und elastisches Gewebe sind stark vermehrt, die Haarfollikel sind unverändert, weisen jedoch keine Talgdrüsen auf. Es besteht eine *intensive und ziemlich gleichmäßige Pigmentierung* des Epithels, und zwar in sämtlichen Schichten bei relativ spärlichem Pigmentgehalt im Corium.

Wertvolle Aufschlüsse über den Ablauf des experimentell erzeugten Pigmentierungsvorganges hat die Untersuchung im 6. Versuchsmonat ergeben.

Die Akanthose ist in diesem Versuchsstadium stark ausgeprägt und weist neben Mitosen auch Amitosen auf. Das Corium ist ungemein reich an Mastzellen, die, zum Teil knapp subepithelial gelegen, förmliche Haufen bilden, die fast das ganze Gesichtsfeld einnehmen und auch ins Fettgewebe reichen[1]). Das elastische Gewebe ist stark vermehrt und umspinnt korbförmig einzelne in die Tiefe des Corium reichende Epithelzapfen.

Neben den gewöhnlichen Formen pigmentführender Zellen begegnet man einem besonderen Typus von Pigmentzellen. Diese zeigen, im gebleichten Präparat einen, hier und da auch exzentrisch verlagerten,

[1]) Ähnliche Beobachtungen über Anhäufungen von Mastzellen bei geteerten Mäusen hat vor kurzem auch *Schreuß* mitgeteilt (Dermatol. Zeitschr. 1923).

bläschenförmigen, hellen Kern mit Kernkörperchen und ein breites, Eosinfarbe gleichmäßig annehmendes Protoplasma. Sie haben keinerlei Ähnlichkeit mit den Zellen des Deckepithels, und ein irgendwie mit diesen bestehender Zusammenhang kann mit Sicherheit ausgeschlossen werden. Es handelt sich hier zweifellos um *Zellen der Cutis, die unter pathologischen Umständen mit der Funktion selbständiger Pigmentbildung betraut werden*; ich glaube sie daher auch, mit Recht, als *Cutismelanoblasten* und nicht etwa als *Chromatophoren* (nach *Bloch*) deuten zu sollen. Näheres werde ich noch über diese Zellen bei Besprechung des Melanoms anführen. Hier verdient noch der Umstand Erwähnung, daß diesem in meinen Untersuchungen zum erstenmal beschriebenen Zelltypus eine, wie es scheint, von vorneherein nicht zukommende Zellfunktion aufgedrängt wird; es handelt sich somit um eine *zellartfremde* Funktion (Melaninbildung) dieser Zellen, ausgelöst durch die bei der Teerung der Haut herbeigeführte Stoffwechselstörung der Zelle. — Das Epithel zeigt eine starke „Pigmentunruhe".

Am 199. Versuchstag (im 7. Versuchsmonat) tritt die „Pigmentunruhe" im Epithel stärker hervor, das Corium enthält eine wechselnde Menge von Pigmentzellen. Elastisches Gewebe und Mastzellen sind stark vermehrt.

Bei einer Reihe von Tieren konnte ich im 7. Versuchsmonat noch eine Reihe weiterer Veränderungen notieren. Die „Pachydermie" zeigte deutliche Rückbildungsvorgänge, die Epithelverdickung war verringert und die — sit venia verbo — Pigmentverschiebung hatte in ganz ausgesprochenem Maße zugenommen, derart, daß ein sehr deutlich gefleckter Farbenton der gepinselten Hautstelle auftrat und hell gefärbte Hautteile mit grauschwarzen bis tief dunkelschwarzen Anteilen abwechselten. Diese Veränderungen waren dabei häufig ungleichmäßig. Schließlich konnte ein ausgesprochen *atrophischer* Zustand der Haut nachgewiesen werden, den ich infolge seiner durch den Pigmentgehalt bedingten Verfärbung als „pigmentierte Atrophie" bezeichnen möchte. Die Haut ist dünn, zart, leicht gefältelt, von zigarrettenpapierartiger Beschaffenheit und — ähnlich wie bei der ihr vorausgegangenen „pigmentierten Pachydermie" — recht scharf von der umgebenden normalen Haut abgesetzt. Die Oberfläche zeigt eine geringe Abschilferung und kann der Sitz kleiner „präcanceröser" Warzen sein.

Bei mikroskopischer Untersuchung findet man das Deckepithel, nach Rückbildung der Akanthose, von fast normaler Beschaffenheit aus zwei Zellschichten bestehend. Die Follikel fehlen gänzlich: die *epilierende* Teerwirkung gelangt somit ungemein deutlich zum Ausdruck. Die Epithelcoriumgrenze ist eine gerade oder leicht bogenförmig verlaufende Linie. Entsprechend den atrophischen Hautstellen fehlen die elastischen Fasern gänzlich. An anderen Hautstellen begegnet man

noch umschriebenen Akanthosen oder selbst makroskopisch wahrnehmbaren „präcancerösen“ Warzen. Weitgehende, mit den Befunden früherer Stadien stark kontrastierende Veränderungen zeigt die *Pigmentierung* der Haut. Das Epithel, früher der Hauptsitz des experimentell erzeugten melanotischen Pigments, ist nun zum größten Teil pigmentfrei. Hingegen erweist sich das Corium sehr stark pigmentiert, und zwar in zweifacher Form: 1. An vielen Stellen begegnet man sehr zahlreichen, in Zügen und Schwärmen, meist ungefähr parallel zur Hautoberfläche gelegenen langgestreckten, pigmentführenden Bindegewebszellen, die von einer großen Menge von Mastzellen, die dieselbe Verlaufsrichtung aufweisen, umsponnen werden. Namentlich in Pappenheim-Präparaten gewinnt man hier sehr schöne und klare Bilder, die

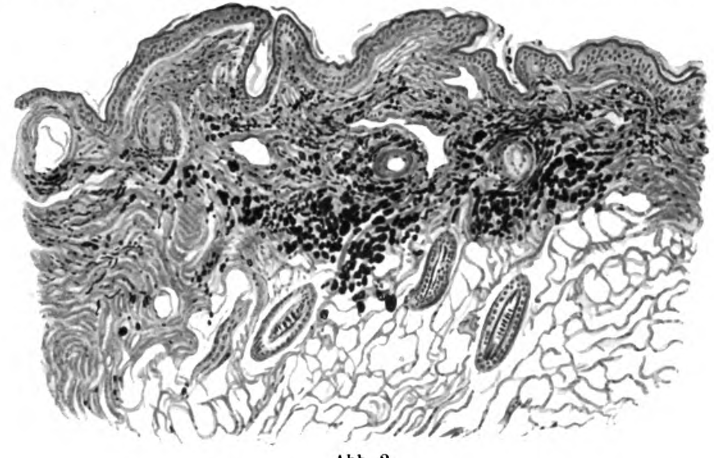


Abb. 2.

durch ihren Farbenkontrast auf die Vielheit und Mannigfaltigkeit der in der Haut der Versuchstiere durch die Teerpinselung ausgelösten cellulären Vorgänge hinweisen.

Entsprechend den auch makroskopisch nachweisbaren depigmentierten Stellen fehlt auch an einzelnen Stellen im Corium das Pigment vollständig;

2. ist es zur Ausbildung meist knapp subepithelial gelegener, unscharf umschriebener „oberflächlicher Melanome“ gekommen, die sich morphologisch zum großen Teil aus den bereits mehrfach geschilderten rundlich-kugeligen Cutismelanoblasten, zum geringeren Teil aus den den gewöhnlichen Zelltypus aufweisenden, pigmentführenden Zellen zusammensetzen.

In den folgenden Wochen schreitet nun die Depigmentierung der gepinselten Hautstelle weiter fort, während die zur Ausbildung gelangten und, nach meinen bisherigen Erfahrungen, usque ad finem

persistierenden Melanome, sich deutlicher ausprägen und, wohl auch wegen des Farbenkontrastes, viel deutlicher hervortreten.

Das „oberflächliche Melanom“ (Abb. 2) ist in der Regel makroskopisch scharf umschrieben; weniger scharf erscheint es bei mikroskopischer Untersuchung begrenzt, indem in der Umgebung sich spärliche oder zahlreiche, mit dem Melanom lose zusammenhängende Pigmentzellen vorfinden. Das Melanom kann rundlich, länglich oder selbst strichförmig gestaltet sein und liegt in den oberflächlichen Anteilen der Cutis, knapp subepithelial oder durch eine schmale Zone fibrillären Bindegewebes vom Epithel getrennt. Letzteres ist fast normal oder nur in mäßigem Grade verdickt und ist entweder vollkommen pigmentfrei oder nur spurweise pigmentiert; es läßt sich somit ein auffälliger Gegensatz im Pigmentgehalt zwischen Epithel und Corium feststellen. Alle diese gesetzmäßig wiederkehrenden Befunde sprechen aber, meines Erachtens, gegen die Annahme eines Pigmentabtransportes aus dem Epithel in das Corium, vielmehr handelt es sich um im Corium autochthon entstandenes Pigment. Dies geht auch aus dem Verlauf der „Pigmentkurven“ im Epithel und im Corium hervor, die sich in einem sehr späten Zeitpunkt schneiden (Abb. 5). Mit dieser Annahme soll natürlich die gegensätzliche Möglichkeit einer pigment-phagocytären Eigenschaft gewisser Coriumzellen nicht bestritten werden (Auftreten von Chromatophoren nach *Bloch*), für den vorliegenden Fall spielt aber dieser Vorgang keine oder nur eine ganz untergeordnete Rolle. Was die Pigmentbildung im Epithel betrifft, so sprechen die histologischen Untersuchungen für ihren engen Zusammenhang mit dem von mir als „Pachydermie“ bezeichneten Zustand der geteerten Haut; denn im *atrophischen* Endausgang des Hautprozesses ist das Deckepithel vollkommen pigmentfrei, verhält sich also diesbezüglich wie das normale Oberflächenepithel der Mäusehaut.

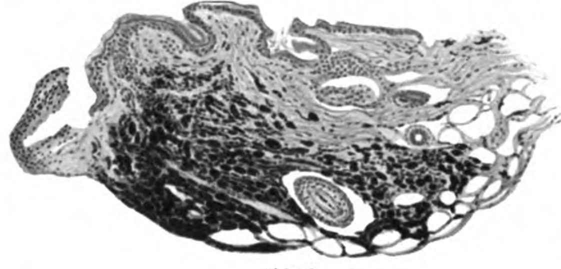


Abb. 3.

Zur gleichen Anschauung, wie sie oben auseinandergesetzt wurde, gelangt man auch bei der Untersuchung des „tiefen Melanoms“ (Abb. 3). Dieses ist in der Regel auch mikroskopisch recht scharf umschrieben und nimmt die unteren Anteile der Cutis, bzw. die Grenze zwischen dieser und der Fettgewebsschicht ein oder ragt zum Teil in letztere hinein. Das darüber befindliche Epithel — vom Melanom durch eine breite Coriumschichte getrennt — ist gänzlich unpigmentiert und von durchaus normalem Aussehen. Die Pigmentzellen besitzen einen dunkelbraunen bis braun-

schwarzen Farbenton und entsprechen überwiegend dem von mir beschriebenen, in dieser Arbeit bereits mehrfach erwähnten Zelltypus, wodurch sie sich wesentlich von den Dendritenzellen unterscheiden. Sie liegen in geringer Entfernung nebeneinander, so daß zwischen ihnen hier und da spärliche, unpigmentierte, geschwellte Bindegewebszellen nachzuweisen sind, die im mikroskopischen Bild hauptsächlich durch die Anwesenheit ihrer Kerne hervortreten. Die engen Räume zwischen den „Melanomzellen" sind von spärlichem oder reichlichem gelbbraunem Pigment, in Form von Schollen und gröberen Granula ausgefüllt. In der Peripherie liegen die „Melanomzellen" weniger dicht nebeneinander, und hier treten auch Pigmentzellen vom gewöhnlichen Typus langgestreckter, schmaler Bindegewebszellen auf.

Um weitere histologische Einzelheiten nachzuweisen, ist es notwendig, die Schnitte bis zu 24 Stunden bei Zimmer- und besser noch bei Brutschranktemperatur mit Wasserstoffsuperoxyd zu bleichen. Bei der dann vorgenommenen Behandlung mit Kern- und Protoplasmafarbstoffen zeigen die geschilderten Zellen einen bläschenförmig, manchmal exzentrisch gelagerten Kern mit Kernkörperchen und ein breites, mehr homogenes oder leicht granuliertes Protoplasma (Abb. 4). Sämtliche Melanomzellen weisen den gleichen Typus auf, und man gewinnt den Eindruck einer ihnen zukommenden einheitlichen Genese. Wie bereits erwähnt, stoßen sie nicht aneinander, sind vielmehr durch eine bindegewebige Zwischensubstanz, in der auch einzelne kleinere nicht pigmentierte Bindegewebszellen eingebettet sind, voneinander getrennt.

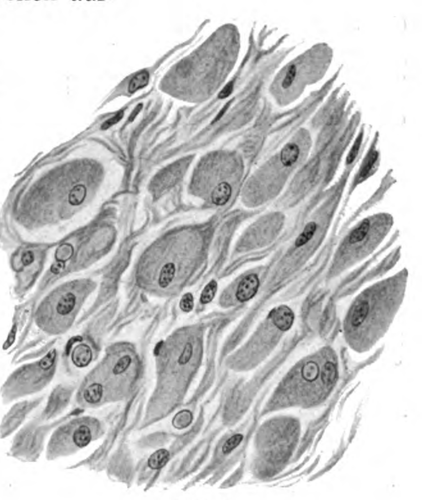


Abb. 4.

Der Vollständigkeit halber sei auch hier nochmals angeführt, daß das Melanompigment sämtliche Merkmale des Melanins besitzt: es verhält sich positiv gegen Silbernitratlösung, es gibt keine Eisenreaktion, wird von konzentrierten Säuren (mit Ausnahme der konzentrierten Salpetersäure) und Alkalien nicht zerstört, es läßt sich weder mit basischen Farbstoffen färben noch sekundär osmieren und wird durch Wasserstoffsuperoxyd gebleicht.

In einem Falle habe ich ein derartiges tiefes Melanom auf eine schwarze Maus zu transplantieren versucht. Bei der etwa 8 Wochen später ausgeführten histologischen Untersuchung konnte das ein-

gebrachte Gewebe wieder nachgewiesen werden: weder war es zur Resorption desselben gekommen, noch konnte irgendeine reaktive, der Abkapselung dienende Entzündung in der Umgebung des Melanoms nachgewiesen werden; für eine selbständige Wucherung der eingebrachten Zellen konnten aber ebenfalls keinerlei Anhaltspunkte gewonnen werden, das Gewebe erwies sich als eingeheilt.

Ein neuer Abschnitt, bzw. eine Wendung in dem Verhalten des Pigments der gepinselten Hautstelle beginnt an den Stätten der Ausbildung der „präcancerösen" Warzen sowie der hieran sich anschließenden Carcinomentwicklung.

„*Präcanceröse*" *Warze.* Die Epithelwucherung der „präcancerösen" Warze ist im allgemeinen pigmentfrei. Nur in den periphersten Anteilen der akanthotischen Epithelzapfen sind hier und da Melanoblasten oder spurweise pigmentierte Epithelzellen wahrzunehmen; demgegenüber kann das angrenzende, eine Spur noch verdickte, jedoch in die „präcanceröse" Warze nicht einbezogene Epithel mehr oder weniger reichlich pigmentierte Epithelzellen und Melanoblasten aufweisen.

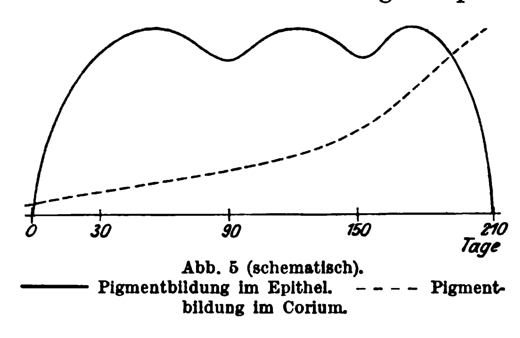


Abb. 5 (schematisch).
——— Pigmentbildung im Epithel. - - - - Pigmentbildung im Corium.

Bei einzelnen Versuchstieren bin ich dicht nebeneinander liegenden „oberflächlichenMelanomen"und „präcancerösen" Warzen begegnet; auch hier war dann die ausgesprochene Scheidung des pigmenthaltigen Gewebsanteils von der unpigmentierten „Warze" nicht zu verkennen. Desgleichen muß hervorgehoben werden, daß die Melanome stets *benigne* Zellwucherungen darstellen, die vom wachsenden Carcinom verdrängt werden können, *wobei auch das Pigment schwindet.*

Was hier von dem Verhalten der „präcancerösen" Warzen zur bestehenden, künstlich erzeugten Hautpigmentierung gesagt wurde, gilt auch für das *experimentelle Carcinom* der Maus.

Über das weitere Schicksal des melanotischen Pigments konnte ich in *morphologischen* Untersuchungen keinen Aufschluß gewinnen. Während es in einzelnen Fällen noch spärlich im Fettgewebe nachzuweisen war, habe ich es in Lymphdrüsen vermißt. Ob es etwa in farblosen Abbauprodukten zurückbleibt oder in dieser Form weggeschafft wird, entzieht sich vorläufig der Feststellung. Mit Sicherheit läßt sich nur aussagen, daß der fermentative oder chemische Prozeß, der der enorm gesteigerten Pigmentierung der gepinselten Hautstelle zugrunde liegt, mit dem Auftreten der „Warzen" und noch mehr mit der später ein-

setzenden Carcinombildung eine wesentliche Veränderung erleidet, die zum Schwinden des Melanins führt, sei es daß es dabei zur Umwandlung des Melanins in ein farbloses Produkt kommt, sei es, daß andere, ihrem Wesen und auch ihrer Wirkung auf die wuchernden Epithelzellen nach uns derzeit gänzlich unbekannte Stoffe entstehen.

Kurz zusammengefaßt begegnen wir in *morphologischer* Hinsicht der Pigmentbildung: 1. im *Epithel*: α) in den Basalzellen, bzw. auch in den höheren Zellschichten und β) in den in der Basalzellenschicht gelegenen *Melanoblasten* (Dendritenzellen) und 2. im *Corium*: α) in Bindegewebszellen, die eine gewisse Ähnlichkeit mit Dendritenzellen aufweisen, indem von einem knollig verdickten Zelleib spärliche und kurze, pigmentbeladene Ausläufer ausstrahlen, β) in gewöhnlichen Bindegewebszellen von schlanker Gestalt und bedeutender Länge, mit leicht verjüngten Enden, und γ) in den von mir beschriebenen rundlich-kugeligen oder ellipsoidalen Zellen, die scharf begrenzt sind und keine Ausläufer besitzen und die ich als enorm geschwellte Bindegewebszellen deuten möchte. Diesen Zellen kommt zweifellos die Bedeutung von *Melanoblasten* zu, das heißt von Zellen, die ihr Pigment selbständig zu bilden imstande sind. Bezüglich der anderen im Corium auftretenden pigmentführenden Zellen ist zwar ebenfalls mit der Möglichkeit einer autochtonen Pigmentbildung zu rechnen, jedoch möchte ich die Entscheidung darüber noch offen lassen. Die Differenzierung zwischen Chromatophoren und Melanoblasten, die nach den grundlegenden Untersuchungen *Blochs* durch die von ihm inaugurierte Dopareaktion in greifbare Nähe gerückt schien, ist mir aus rein technischen Gründen nicht möglich gewesen vorzunehmen; denn es gelang mir nicht regelmäßig, bei der starken Pigmentierung der Zellen, die genauen Unterschiede zwischen den mit Dopa vorbehandelten Schnitten und den Kontrollpräparaten einwandfrei wahrzunehmen, so daß dieser Teil der Untersuchungen der Ergänzung von anderer Seite bedarf.

Bemerkenswerterweise verschwinden bei der Ausbildung des Carcinoms nicht nur das Pigment, sondern noch zwei weitere das bisherige histologische Bild besonders kennzeichnende Momente: die außerordentlich vermehrten Mastzellen und — worauf zuerst *Bierich* hingewiesen hat — die stark vermehrten elastischen Fasern, die völlig zugrunde gehen. Diese Vorgänge sind zweifellos der Ausdruck besonderer physikalisch-chemischer Vorgänge im erkrankten Gewebe, die wir zwar feststellen, aber näher zu fassen und zu erklären derzeit nicht in der Lage sind.

Auch der oben erwähnte Antagonismus zwischen dem Melaningehalt des Gewebes und der Ausbildung „präcanceröser Warzen“ (bzw. des Carcinoms) könnte ein rein morphologisch-mikroskopisches Kriterium darstellen, das heißt, er könnte durch den Abbau des Melanins zu farb-

losen Produkten vorgetäuscht werden. Für diese Annahme ist aber ein exakter Beweis derzeit ebenfalls nicht zu erbringen. Wertvoller als derlei spekulative Überlegungen dürfte hingegen der mir bisher zweimal gelungene Versuch sein, bei *nicht* geteerten grauen Mäusen durch Transplantation „präcanceröser" Warzen wiederum Auftreten „präcanceröser" Warzen auszulösen, *die von der Ausbildung reichlicher und typischer Melanome gefolgt waren*, und die sich zu Carcinom (und Sarkom) weiter entwickelten. Sollten meine fortgesetzten Untersuchungen die Richtigkeit der bisherigen Versuche bestätigen, so wäre eine feste Brücke zwischen der *melanogenen* und der *carcinogenen* Komponente der bei der Teerpinselung *in der Haut* der Versuchstiere ausgelösten *Zellnoxe* geschlagen, und wir würden dabei auch genaueren Einblick in das Wesen der *Entstehung* des Carcinoms gewinnen.

II.

Über den Einfluß des Lichtes auf die experimentelle Pigmenterzeugung durch Teerpinselung.

Die Möglichkeit, durch Teerpinselung experimentell Pigmentbildung in der Haut grauer Mäuse auszulösen, gestattete dieses Versuchsobjekt zum Studium zahlreicher, die Pigmentverhältnisse betreffender Fragen heranzuziehen. In erster Linie schien es mir angezeigt, den Einfluß des Lichtes auf die experimentelle Pigmentbildung zu verfolgen. Bekanntlich äußert sich die biologische Wirkung, die die Lichtstrahlen auf die Haut des Menschen und der Tiere ausüben, in einer Vermehrung des Pigmentes, und wie *Lutz* im *Bloch*schen Laboratorium gezeigt hat, kommt diese dadurch zustande, daß die verschiedenen Strahlenarten (Quarzlicht, Röntgenstrahlen, Thorium usw.) das pigmenterzeugende Ferment der Haut, die Dopaoxydase *Blochs*, in spezifischer Weise beeinflussen.

Anläßlich meiner Untersuchungen über das experimentelle Teercarcinom der Maus hatte ich mir daher auch die Aufgabe gestellt, den Beziehungen des Lichtfaktors zu den melanotischen Pigmentierungen in der Haut der Versuchstiere nachzugehen, und zwar wurde ich hierzu durch folgende zwei Überlegungen veranlaßt:

1. Das regelmäßige Auftreten der Melanome bei geteerten Mäusen mußte den Verdacht erwecken, gewisse Substanzen im Teer dafür verantwortlich zu machen, sei es, daß es sich bei ihnen um direkte photodynamische, lichtsensibilisierende Substanzen, etwa vom Typus des Acridins (dessen Beziehungen zur Pigmentbildung bereits bekannt sind) handelt oder um Stoffe, die erst im Organismus, unter dem Einfluß der Teerpinselung entstanden, zu einer besonderen Steigerung der der Pigmentbildung zugrunde liegenden Fermenttätigkeit der Haut führen; 2. der zweite wichtige Umstand betrifft das vergleichende

Studium der Ergebnisse der Gewebsbefunde einerseits beim experimentellen Teercarcinom der Maus und andererseits bei einem menschlichen Hautcarcinom, für dessen Genese die Bedeutung des Lichtfaktors heute über jeden Zweifel erhaben ist, nämlich dem Xeroderma pigmentosum. Legen wir unseren Betrachtungen die klassische Schilderung *Unnas* über die Gewebsbefunde beim Xeroderma pigmentosum zugrunde, und begnügen wir uns nicht allein mit der Konstatierung der histologischen Bilder, sondern versuchen wir, dem Beispiele *Unnas* folgend, auch ihre biologisch-genetische Wertung, so finden wir sowohl beim Xeroderma als auch beim experimentellen Teercarcinom der Maus eine Reihe gemeinsamer, gesetzmäßig wiederkehrender Gewebsreaktionen.

Unna betrachtet die scheinbar regellosen bunten Bilder des Xeroderma pigmentosum unter *einheitlich* ätiologischen Gesichtspunkten und glaubt, ein gemeinsames Grundprinzip derselben zu erkennen. Er drückt dies an zahlreichen Stellen seines fesselnd geschriebenen Artikels folgendermaßen aus: „Sowohl die Pigmentierung wie die Blutüberfüllung der Oberfläche in Form von Capillarhyperämie und Venenektasie, sowohl die Hyperkeratose wie die Sklerosierung der Hautoberfläche sind lauter verschiedene Anstrengungen des Hautorgans, den schädlichen Einfluß des Lichtes zu paralysieren. Die Pigmentierung erreicht das auf die einfachste und im großen und ganzen unschuldigste Weise, indem sie durch die braune Farbe des Pigments das Licht direkt absorbiert und in Wärme umsetzt." „Die Ansammlung von Blut an der Hautoberfläche paralysiert ebenfalls, wie das rote Glas des Photographen, sämtliche blauen Strahlen und kann daher auch als Schutzmaßregel aufgefaßt werden. Insofern aber die Oberhaut dem Licht preisgegeben ist, wirkt die Blutüberfüllung mangelhaft und hat außerdem dauernd andere nutritive Veränderungen im Gefolge." „Auf dem entgegengesetzten Wege wie die Ansammlungen des Blutes und des Pigments erreichen offenbar die anderen Vorgänge: die Hyperkeratose des Epithels und die Sklerose und Capillarhypertrophie des Papillarkörpers, dasselbe Ziel. Sie machen das Hautgewebe unempfindlicher, trockener, härter, sehnen- und schwielenartig. Sie halten das Licht nicht ab, verringern aber dessen Einfluß." „Alle die Hilfskräfte werden nach und nach vom Organismus herangezogen, und da sie alle nicht im gleichen Maße zur Stelle sind, so resultiert eine buntscheckige Mischung derselben, welche auf den ersten Blick kaum einen einheitlichen Prozeß vermuten läßt."

Diese klare Schilderung der biologischen Vorgänge und der ihnen zugrunde liegenden Gewebsprozesse (das „histologische Geschehen" *Unnas*) beim Xeroderma pigmentosum veranlaßte mich auch, die bei dem experimentell erzeugten Teercarcinom neben- und nacheinander zur Beobachtung gelangenden klinischen Vorgänge und ihre histologischen Substrate auf die Möglichkeit ihrer *einheitlichen* Genese zu prüfen. Ungemein weitgehende Übereinstimmungen zeigen zunächst die krankhaften Gewebsveränderungen der Haut. Am Orte der wiederholten Teereinwirkung kommt es in der Regel zur entzündlichen Schwellung der Haut und zur Ausbildung der „initialen Pachydermie". Die Cutis ist mit Bindegewebs- und Mastzellen stark infiltriert und die Capillargefäße der Haut mit Blut strotzend gefüllt. Aber auch die

besonders ausgesprochene Hyperkeratose wird bei den präcancerösen „Warzen“ nicht vermißt, und schließlich wandeln sich letztere sowohl beim Xeroderma als auch bei der teergepinseten Maus in echtes Carcinom um und bedingen den unausweichlich deletären Verlauf. Endlich kennzeichnen melanotische Pigmentierungen sowohl das Xeroderma als auch den Hautprozeß bei der grauen Maus.

Diese hier skizzierte weitgehende Übereinstimmung der Gewebsbefunde mußte dazu führen, den Einfluß des Lichtfaktors, speziell auf die *Pigmentbildung*, zu studieren. Aus vielerlei Gründen konnte zwar eine vollständige Analyse des biologischen Vorganges in den ausgeführten Versuchen nicht erreicht werden; immerhin haben sie die Formulierung bestimmter Schlußfolgerungen gestattet.

Bevor ich zur Mitteilung dieser Versuche übergehe, sei zunächst erwähnt, daß Melanome nur bei grauen und schwarzen Mäusen beobachtet werden; bei einer rotbraunen Maus ist es, trotz vielmonatiger Beobachtung, nur zur Ausbildung eines unterstecknadelkopfgroßen Melanoms in einiger Entfernung von dem mächtig wachsenden, später kraterförmig exulcerierten Carcinom gekommen. Es bedarf daher wohl keiner näheren Begründung, daß die experimentelle Pigmentbildung durch Teerpinselung zunächst eine Funktion der Pigmentbereitschaft besonders dazu disponierter Mäuserassen darstellt.

Bei einzelnen Versuchstieren hatte ich nun Gelegenheit, eine *Generalisierung* der Melanome zu beobachten, derart, daß diese Gebilde zum Beispiel auch am Nacken auftraten, obwohl nur die distale Rücken- und Steißgegend mit Teer gepinselt worden waren. Die Bauchhaut blieb pigmentfrei.

Ich habe daher zunächst in orientierenden Versuchen festzustellen gesucht, ob vornehmlich die der Belichtung ausgesetzten Hautgegenden — infolge der meist hockenden Lebensweise der Tiere sind es die rückwärtigen Körperteile — mit Pigmentbildung reagieren. In einigen Versuchen wurde daher ausschließlich die Bauchhaut grauer Mäuse mit Teer gepinselt, mit dem Ergebnis, daß den daselbst sich entwickelnden mächtigen Neoplasmen ausgesprochene Pigment- und Melanombildung vorausging, die allerdings in manchen Fällen quantitativ die mächtige Pigmentierung der Rückenhaut nicht erreichte.

In einer weiteren orientierenden Versuchsreihe habe ich dann, um den Einfluß der blauen Strahlen zu paralysieren, die mit Teer gepinselten grauen Mäuse in einem roten Glaskäfig gehalten, dessen Deckel nur zur Fütterung der Tiere für ganz kurze Zeit geöffnet wurde. Als Ergebnis konnte ich typische Pigmentbildung und Auftreten zahlreicher Melanome feststellen. Leider entsprach in diesem Versuch die Qualität der mir zur Verfügung gestandenen Glassorte nicht allen strengen wissenschaftlichen Forderungen.

Um den Einfluß des Lichtfaktors auf die experimentelle Pigmentbildung zu bestimmen, habe ich schließlich unter strengsten Kautelen die Pinselung grauer Mäuse in der photographischen Dunkelkammer vorgenommen. Die Tiere blieben vor jeder Lichteinwirkung vollkommen geschützt, und sowohl Fütterung als Teerbehandlung wurden in der Dunkelkammer bei Rotlicht vorgenommen. Erst nach 100 Tagen wurden die Versuchstiere für Bruchteile einer Minute dem Tageslicht ausgesetzt, um gewisse in der Dunkelkammer nicht genau wahrzunehmende Färbungsdifferenzen der Haut festzustellen. Die Ergebnisse waren dabei vollkommen einwandfrei: die gepinselte Hautstelle zeigte zunächst eine intensive und gleichmäßige Pigmentierung, und später stellte sich der in der vorhergehenden Arbeit geschilderte gesetzmäßige Ablauf des Pigmentierungsvorganges in der Haut — einerseits Depigmentierung und andererseits Ausbildung zahlreicher und typischer Melanome — ein. Bei einem Versuchstier ist es auch zum Auftreten zahlreicher „präcanceröser" Warzen und später zur Ausbildung von Carcinom gekommen. Aus den diesbezüglich sehr spärlichen Versuchen von *Fibiger* und *Bang* war es bereits bekannt, daß weiße, in der Dunkelkammer gepinselte Mäuse in gleicher Weise an Carcinom erkranken, wie die der diffusen Lichteinwirkung ausgesetzten Versuchstiere. Mit diesen Ergebnissen stimmen auch meine Versuche überein, welche zeigen, daß auch die *experimentelle durch Teer bedingte Pigmentbildung bei Ausschaltung jedes Lichteinflusses erfolgt.*

Ich bin nach dem Ausfall dieser Versuche noch dazu übergegangen, den Einfluß der Lichtstrahlen der Quarzlampe (ultraviolette Strahlen) auf eine bereits in mäßigem Grade ausgebildete Pigmentierung der Haut mit Teer vorbehandelter grauer Mäuse zu verfolgen. Die Tiere wurden mehr als 30 Minuten und in der Entfernung von ca. 20 cm der Lichtquelle ausgesetzt, ohne daß bei ihrer weiteren makroskopischen Beobachtung irgendwelche Unterschiede gegenüber in gleicher Weise vorbehandelten, jedoch nicht mit Quarzlicht bestrahlten Tieren wahrzunehmen gewesen wären.

Schließlich habe ich noch versucht, durch Eosinverfütterung den Ablauf des experimentellen Pigmentierungsvorganges in der Haut der Versuchstiere zu beeinflussen. Der Farbstoff wurde im Harn und Kot ausgeschieden, hingegen erschien die Haut der Mäuse nicht verfärbt, und bei makroskopischer Beobachtung konnte ich irgendwelche, auf die besondere Vorbehandlung der Versuchstiere zurückzuführende Veränderungen im Pigmentgehalt der Haut nicht nachweisen.

Fassen wir alle hier mitgeteilten Beobachtungen zusammen, so können wir behaupten, daß der durch die Teerpinselung schwarzer und grauer Mäuse herbeigeführte Pigmentierungsvorgang der Haut (pigmentierte Pachydermie, Melanome) durch Lichtstrahlen in seinem

Ablauf *nicht* beeinflußt wird; es gelingt weder durch stärkere Belichtung den Vorgang zu steigern, noch ihn durch Lichtausschaltung abzuschwächen oder gar zu verhindern. Die Ergebnisse der histologischen Untersuchungen, die beispielsweise im Epithel eine ungemein ausgesprochene Pigmentierung sowohl der Melanoblasten (Dendritenzellen) als auch der Basalzellen erkennen ließen, stimmen mit den klinischen Beobachtungen überein.

Die interessante Frage, ob das — nach *Bloch* — pigmenterzeugende Ferment (Dopaoxydase) der Haut in meinen Versuchen beeinflußt wird, konnte ich allerdings, wie ich glaube aus rein technischen Gründen, nicht entscheiden. Denn die Dopaversuche führten hier — wegen des fehlenden Kontrastes — zu keinen eindeutigen Befunden; schon auf kurze Teerbehandlung erfolgt eine derart starke Pigmentierung des Epithels, daß ein Unterschied zwischen dem mit Dioxyphenylalanin vorbehandelten Schnitt und dem der Reaktion nicht unterzogenen Nativschnitt in der Mehrzahl der Fälle nicht wahrzunehmen ist. Es wird daher noch in weiteren Untersuchungen festzustellen sein, ob hier fermentative Reaktionen oder chemische Umsetzungen im Spiele sind, und ein Fortschritt wird sich wohl auch dann erzielen lassen, wenn man, nach Zerlegung des ein Gemisch zahlreicher Substanzen darstellenden Teerpräparates, die Stoffe wird rein darstellen können, die bei der experimentellen Pigmentierung der Haut der Versuchstiere wesentlich in Betracht kommen.

Talgdrüsennaevus und Epitheliom.

Von

Hans Biberstein.

(Aus der Universitätshautklinik Breslau [Direktor: Geh. Rat Prof. Dr. *Jadassohn*].)

(Eingegangen am 9. Februar 1924.)

Die Talgdrüsennaevi, welche *Jadassohn*[1]) in isolierte, systematisierte, multiple, symmetrische und senile einteilt, gehören auf der einen Seite gewiß in die im weiteren Sinne gefaßte Gruppe der benignen Epitheliome, auf der anderen Seite sind sie, wie das aus *Jadassohns* Begriffsbestimmung der Organnaevi hervorgeht, zu den später von *Albrecht*[2]) als Hamartome bezeichneten Bildungen zu stellen. Die Möglichkeit, daß es sich um postembryonale Bildungen (Talgdrüsen an Lippen- und Wangenschleimhaut, Glans penis [*Kölliker*], bzw. um pathologische [*Reitmann*[3]), *Kyrle*[4]), *Planner*[5])]) handelt, muß allerdings daneben gerade auf Grund der senilen Formen, sowie auf Grund der neuesten Auseinandersetzungen von *Siemens*[6]) zur Naevusfrage ernstlich ins Auge gefaßt werden.

Unabhängig von dieser Frage ist die, wieweit die Talgdrüsennaevi in Epitheliome in engerem Sinne übergehen können. Dabei soll die Differenzierung von Epitheliomen und Carcinomen nicht diskutiert werden. Ich will als Epitheliome alle die Formen bezeichnen, welche sich aus nicht oder zum großen Teile nicht morphologisch oder funktionell speziell differenzierten Epithelien zusammensetzen und bei denen nicht der Typus einer Organbildung im Sinne der Organnaevi vorhanden ist.

Der hier etwas eingehender zu schildernde Fall scheint nach verschiedenen Richtungen für diese Frage von Bedeutung zu sein.

55jährige Patientin, sonst gesund, wünscht Entfernung einiger „Atherome" am Kopf, wie sie auch ihre Mutter gehabt habe. Außer diesen (auch histologisch typisch) noch verschiedene „Mäler": Naevus araneus an der rechten Schläfe; erbsengroßer Nodulus cutaneus am rechten Unterschenkel; rundliche, etwa linsengroße,

---

1) Londoner Kongreß 1913. Arch. f. Dermatol. u. Syphilis **117**.
2) Münch. med. Wochenschr. 1902, zit. nach Winkler.
3) Arch. f. Dermatol. u. Syphilis **99**, 125. 1910.
4) Dermatol. Zeitschr. **20**, 665. 1913.
5) Arch. f. Dermatol. u. Syphilis **146**. 1924.
6) Kongreß der Dtsch. Dermatol. Gesellsch. München 1923.

schuppende, bräunliche Stelle an der Vorderseite des rechten Unterschenkels (klinisch und histologisch „präcancerös“); schließlich *kleinerbsengroßer Naevus*, bei dem man klinisch zwischen Naevus sebaceus und Trichoepitheliom schwanken konnte: bräunliches, etwas transparentes Knötchen, cutan etwas über der Austrittsstelle des mittleren Trigeminusastes aus dem Jochbein gelegen; bestand, solange sich Pat. erinnern kann; keinerlei Beschwerden.

Den *histologischen* Befund schildere ich im allgemeinen auf Grund der Durchsicht aller Schnitte; Besonderheiten werden hervorgehoben werden. Der Tumor setzt sich aus zwei Teilen zusammen: einem nur aus Talgdrüsen bestehenden, dessen Epidermis besonders an den Mündungen der erweiterten Ausführungsgänge verbreitert, und einem, der den Eindruck eines Epithelioms macht, dessen Epitheldecke nicht verdickt ist; auf der Oberfläche, an der Grenze zwischen beiden ein Krüstchen. In dem ganzen Tumor nur vereinzelte Haare, ein Schweißdrüsenausführgang durch ihn hindurch zu verfolgen. Elastische Fasern nur sehr spärlich, in den äußersten Randpartien. Das zwischen den Tumormassen vorhandene Bindegewebe ziemlich locker, zum Teil schwach färbbar. In dem rein talgdrüsigen Anteil die Drüsen von der Mündung bis zum Fundus der Acini in Breite und Tiefe vergrößert; in den Ausführungsgängen und bis in die Acini hinein zahlreiche Acari [vgl. *Hirschfeld*[1])].

Der andere Tumorteil setzt sich aus lappigen, mitunter in der Form an Talgdrüsen erinnernden Gebilden, aus Zapfen und Nestern zusammen. Diese sind teils in unmittelbarem Zusammenhang miteinander und mit dem Oberflächenepithel, Talgdrüsen und Follikeln, teils durch Stränge verbunden, teils gehen von ihnen Zapfen aus, die wieder auseinanderstrebende oder sich netzförmig durchflechtende Verzweigungen abgeben. Die Zellen stimmen zum Teil vollständig mit den normalen Zellen der Epidermis, der Haarfollikel und Talgdrüsen überein, mit denen die einzelnen Tumorteile zusammenhängen; zum Teil sind sie atypisch in dem Sinne, daß sie zwischen den erwähnten Zellarten stehen; zum Teil finden sich aus letzteren zusammengesetzte Partien unmittelbar aneinanderstoßend, z. B. so, daß ohne Übergangszone Zellen vom Rete- mit solchen vom Basalzellentyp in größerer Ausdehnung zusammentreffen und die aneinandergrenzenden Zellen wie gegenseitig abgeflachte Lagen bilden. Vom Gesamtkomplex der Talgdrüse gehen in verschiedener Höhe Sprossen aus, deren peripherische Schicht von Basalzellen gebildet wird, deren innere Zellmassen aber den Talgdrüsenzellen mehr oder weniger ähnlich bis gleich erscheinen. Diese Sprossen bilden entweder durch Verbreiterung oder Confluenz ihrer peripherischen Teile größere Tumorkomplexe. Im eigentlichen Tumorbezirk ist ein Teil der viel ungleichmäßiger gestalteten Formationen ähnlich gebaut, in anderen Teilen aber beschränken sich die Zellen vom basalen Typus nicht auf die äußerste Lage, sondern umgeben in mehreren Lagen die vertalgten Zellen oder nehmen auch einen Lappen fast zur Hälfte ein, während die andere einer normalen Talgdrüse gleicht, oder sie setzen schließlich Stränge und Läppchen ausschließlich zusammen.

In einigen Formationen dieser Art, auch in nur aus basalen Zellen zusammengesetzten, sieht man ein Haar. Wo Tumorläppchen mit der Wurzelscheide in Verbindung stehen, hat man den Eindruck, als ob sie an Stelle der Talgdrüsen getreten wären; daraus ergeben sich Bilder, wie bei den *Pinkus*schen[2]) Mantelhaaren. Um einzelne Basalzellnester finden sich statt des sie sonst umgebenden Bindegewebes Herde sehr dichter, scharf abgesetzter lymphocytärer Infiltration, innerhalb dieser kleine Hohlräume. Ganz vereinzelt in den Randpartien solcher Zerfallsherde noch Reste von elastischen Fasern.

---

[1]) Arch. f. Dermatol. u. Syphilis **72**, 25. 1904.

[2]) Arch. f. Dermatol. u. Syphilis **41**, 347. 1897.

Neben den das Bild beherrschenden soliden Zellmassen sind auch einzelne Hohlräume von verschiedener Größe vorhanden, und zwar solche, deren Epithelauskleidung nach innen bis zur Verhornung vorgeschritten ist oder die mit Hornlamellen ausgekleidet sind, während die darauffolgenden Epithelschichten Keratohyalingranula enthalten oder Rete- oder Talgzellen ähnlich sind; die äußeren Zellen können aber auch mehr unbestimmten oder Basalzellencharakter haben und entsprechende Wucherungen aussenden. Außerdem sind kleinere Hohlräume vorhanden, die in noch erhaltenen Basalzellennestern liegen, aber auch solche, die nur von ziemlich scharf begrenzten Infiltrationsherden mit Riesenzellen umgeben und augenscheinlich aus einer Degeneration von Tumorteilen hervorgegangen sind.

Auf Grund des geschilderten Befundes sprechen wir den Tumor als *Talgdrüsennaevus* an, der sich an einer Seite zu einem *Epitheliom* entwickelt hat.

Solche Beobachtungen sind noch immer sehr selten; meines Wissens sind nur 7 oder 8 [s. u. bei *Masson*[1]) und *Géry*[2])] dem meinigen analoge Befunde erhoben worden. *Pick*[3]) beschrieb als Epithelioma adenoides cysticum die epitheliomatöse Umwandlung eines Naevus sebaceus bei einem Patienten, der einige senile Talgdrüsennaevi hatte; die bei dieser Gelegenheit von *Pick* geäußerte Ansicht über die Adenomnatur des Naevus wurde von *Hirschfeld*, die über den genetischen Zusammenhang von Adenoma sebaceum, Epithelioma adenoides cysticum und Epitheliom von *Winkler*[4]) aus der *Jadassohn*schen Klinik bekämpft. Von dort wurde auch der zweite einschlägige Fall durch *Gavazzeni*[5]) publiziert; er konnte durch 2, 4 Jahre auseinander liegende Excisionen die epitheliomatöse Umwandlung eines senilen Talgdrüsennaevus der Stirn — es waren noch zwei andere vorhanden — zeigen. *Ricker* und *Schwalb*[6]) sehen in Übereinstimmung mit *Winkler* und *Gavazzeni* den *Pick*schen Fall eher als Carcinom an, in dem *Gavazzeni*schen aber ein Epithelioma adenoid. cyst.: Das *Brooke*sche Epitheliom könne also in seltenen Fällen die histiologischen Merkmale des Carcinoms annehmen, und zwar unter beschleunigtem Wachstum und Ulceration. Ob sich daran auch Einwachsen in die Tiefe (Muskulatur, Gefäße) und Metastasenbildung schließen könne, müsse dahingestellt bleiben; bisher sei es nicht festgestellt. Ein solcher Übergang scheint uns gerade durch den Fall 11 von *Ricker* und *Schwalb*[7]) wahrscheinlich gemacht, wobei die klinische Ulceration wohl nur nebensächlich ist.

Der 3. von *Arndt*[8]) vorgestellte Fall war von den beiden ersten verschieden: Kuppenartiges Auswachsen eines seit frühester Jugend bestehenden Naevus auf der Wange eines 15jährigen; *histologisch* mit peripher stark vermehrten Schweiß- und Talgdrüsen, im Zentrum Stachel- und Basalzellhaufen, in den letzteren Talgdrüsenzellen.

Ferner *Massons* und *Gérys* Fälle von Epithelioma sebaceum: 1. Am Kopfe (zugleich Nasencancroid) Epitheliom von Talgdrüsencharakter, das im Zentrum

[1]) Bull. de l'assoc. franç. pour l'étude du cancer 1922, S. 284, zit. nach Zentralbl. f. Haut- u. Geschlechtskrankh. **7**, 268. 1923.

[2]) Bull. de la réunion dermat. et syph. de Strassbourg S. 45 (Anhang z. Bull. soc. 1921).

[3]) Arch. f. Dermatol. u. Syphilis **58**, 201. 1901.

[4]) Arch. f. Dermatol. u. Syphilis **67**, 3. 1903.

[5]) Arch. f. Dermatol. u. Syphilis **92**, 323. 1908.

[6]) Die Geschwülste der Hautdrüsen. S. Karger. Berlin 1914.

[7]) Die Geschwülste der Hautdrüsen, S. 194.

[8]) Sitzungsber. d. Berl. dermatol. Gesellsch. 2. VII. 1911. Dermatol. Zeitschr. **18**, 921. 1911.

schon in ein gewöhnliches Epitheliom übergegangen war; 2. Basalzellenepitheliom — stellenweise Talgdrüsencharakter; 3. infiltrierendes Epitheliom, dessen Zellen zum Teil sich talgig abwandelten. Ob dieser letzte Fall mit dem von *Géry* in Straßburg demonstrierten identisch ist (s. u.), ist nicht ersichtlich. In der anschließenden Diskussion stellte *Darier*[1]) fest, daß Basalzellenkrebse u. a. von Talgdrüsen ausgehen können; ob es aber ein Epitheliom gibt, das Talgdrüsencharakter bewahrt, sei noch nicht sicher bewiesen. Den letzterwähnten Fällen schließt sich noch einer von *Leroux* und *Cornil*[2]) an: vom Rete ausgehendes Epitheliom, in der Architektur gleich einem Spinalzellencarcinom, die zentralen Zellen aber sich in Talgdrüsenzellen umwandelnd.

Abgesehen von der Seltenheit eines solchen Falles sind noch einige Besonderheiten der Beachtung wert, welche für — in der Literatur mehrfach besprochene, hier aber nicht eingehender zu erörternde — Fragen von Bedeutung sind.

1. *Zusammenhang* der Neubildung mit den normalen Epithelien der Haut:

a) *Talgdrüsen*; darunter verstehe ich hier nicht Tumorentwicklung an Stelle der Talgdrüsen (*Jarisch* betont ausdrücklich, daß er dabei eine talgige Umwandlung nie beobachtet habe, *Haug*[3]), *Wolters*[4]) und *Ricker* und *Schwalb* beschreiben aber eine solche — auch beim Epithelioma adenoid. cyst. wird sie erwähnt), sondern Zusammenhang unzweifelhaften Tumorgewebes mit ebenso unzweifelhaftem Talgdrüsengewebe. Dementsprechend sah *Pick* Cysten in Verbindung mit Talgdrüsen und *Krompecher*[5]) (in einem Tumor der Meibomschen Drüsen) von der Peripherie ausgehende kolbenartige Wucherungen, deren Elemente den Basalzellen des Tumors glichen.

b) *Epithel der Haarfollikel*; *Pick* deutet feinste Auswüchse der äußeren Wurzelscheide als Tumorteile. *Gavazzeni* spricht von einem nicht sicheren Zusammenhang mit einem Follikel. Beim Epithelioma adenoides cysticum bzw. Trichoepitheliom bzw. Naevus epitheliomatosus sebaceus nehmen die Autoren [*Jarisch*[6]), *Wolters*[7]), *Hartzell*[8]), *Fordyce*[9]), *Krompecher*[10]), *Dorst* und *Delbanco*[11]), *Friboes*[12])] an, daß die Neubildung hier den oder wenigstens einen Ursprung habe.

[1]) Bull. de l'assoc. franç. pour l'étude du cancer 1922, S. 284—295, zit. nach Zentralbl. f. Haut- u. Geschlechtskrankh. **7**, 268. 1923.

[2]) Bull. et mém. de la soc. anat. de Paris 1923, S. 352, zit. nach Zentralbl. f. Haut- u. Geschlechtskrankh. **10**, 170.

[3]) Zit. nach *Ricker* u. *Schwalb*, Arch. f. Ohren-, Nasen- u. Kehlkopfheilk. **36**. 1894.

[4]) Arch. f. Dermatol. **101**, 197. 1910.

[5]) Zit. nach *Ricker* und *Schwalb*, S. 60.

[6]) Arch. f. Dermatol. u. Syphilis **28**, 163. 1894.

[7]) Arch. f. Dermatol. u. Syphilis **56**, 89. 1901.

[8]) Zit. nach *Ricker* und *Schwalb*.

[9]) Zit. nach *Ricker* und *Schwalb*.

[10]) Zit. nach *Ricker* und *Schwalb*.

[11]) Monatshefte f. prakt. Dermatol. **33**, 317. 1901.

[12]) Beitr. z. Klinik u. Histopathologie der gutartigen Epitheliome. S. Karger, Berlin 1912.

c) *Epidermis*; α) schmale Zapfen der Basalschicht, die sich zum Teil kolbig oder fächerförmig ausdehnen; β) Zusammenhang des Tumors mit dem Epithel in größerer Breite mit allmählichem Übergang der Retezellen in die weniger differenzierten Tumorzellen. γ) Die Tumormassen und die Epidermis stoßen aneinander und die aneinandergrenzenden Zellen beider Gewebsformationen erscheinen abgeplattet, so daß dadurch die Grenze markiert wird.

Für den Unbefangenen resultiert unzweifelhaft der Eindruck, daß bei α und β das Epitheliom sich von der Epidermis aus entwickelt, bei γ dagegen ein sekundärer Zusammenhang besteht. Es würde viel zu weit führen, wollte ich hier auf eine Besprechung dieser Frage eingehen. Für uns besteht auch auf Grund von Befunden an ganz flachen Basalzellenepitheliomen kein Zweifel, daß neben der sekundären Vereinigung von Tumor und Epidermis das (multizentrische) Auswachsen der letzteren vorkommt. [Vgl. hierzu die Angaben von *Krompecher*[1]), *Wolters* (Naevus epitheliomatosus sebac.: walzenartige Epithelstränge mit schmalem Stiel), *Pick*, und für das Epithelioma adenoid. cyst. u. a. *Dorst-Delbanco*, *Friboes*, *Biberstein*[2]).]

Eine große Bedeutung hat auch die *Mannigfaltigkeit der Zellformen* meines Tumors. Im ganzen macht dieser gewiß den Eindruck eines Basalzellenepithelioms, in der Form sich anlehnend an Talgdrüsen. Daß neben typischen Basalzellen typische Spinalzellen vorhanden sind, und zwar meist in der Wand von Cysten mit Verhornung, daß andererseits Zellen sich finden, welche weder dem einen noch dem anderen Typus vollständig entsprechen, steht im Einklang mit der neuerdings von *Darier* und *Ferrand*[3]) gegebenen Einteilung in gemischt und intermediär metatypische Epitheliome (vgl. auch die Analogien in der Cystenbildung und analoge Befunde bei *Pick*, *Gavazzeni* und *Wolters*).

Es kommen bei unserem Tumor noch hinzu: Zellen, deren Kern erhalten und deren Protoplasma zackig ausgezogen ist (*Dubreuilh*: „Dégénération stellaire", wie sie auch *Rabl*[4]) bei Störungen der Talgsekretion beschreibt), und die besonders wichtige und häufige Vertalgung. Die letztere ist auch in meinen Präparaten keine die Läppchen vollständig befallende, sondern es bleiben mehrere Schichten unvertalgter Zellen um das vertalgte Zentrum (vgl. zahlreiche Befunde in der Literatur beim Naevus sebaceus [senilis], bei den Talgdrüsenepitheliomen — auch denen der Meibomschen Drüsen — und bei Epithelioma adenoid. cyst.). Zu der Vertalgung kommt dann auch noch die schon erwähnte talgdrüsenähnliche Form (cf. *Wolters*, *Pick*, *Ricker* und *Schwalb*). Wie-

[1]) Zeitschr. f. Krebsforsch. **13**, 1.
[2]) Arch. f. Dermatol. u. Syphilis **142**, 428. 1923.
[3]) Ann. de dermatol. et de syphiligr. **3**, 385. 1922.
[4]) Mraçek **1**, 73. 1902.

weit den *Pinkus*schen Mantelhaaren analoge Bildungen, wie auch ich sie gesehen habe, zur Degeneration der Talgdrüsen Beziehung haben können, muß dahingestellt bleiben. — Sie können natürlich auch als Hamartombildung aufgefaßt werden.

Die talgdrüsenähnliche Form und die Tatsache der Vertalgung für die Herkunft des Tumors entscheidend zu verwerten, geht nicht an; denn auch von der Oberhaut ausgehende Epitheliome können, wie *Jadassohn* hervorhebt, Drüsentypus nachahmen, wie die Epitheliome, die unmittelbar von den Drüsen ausgehen. Immerhin ist die lokale Verbindung so zahlreicher vertalgter Bezirke mit einem Talgdrüsennaevus wie in unserem Falle ein Hinweis auf die wahrscheinliche Ursprungsstätte des Epithelioms in den Talgdrüsen. Dafür spricht, daß die Schilderung, die *Rabl* für die bis zur Mantelhaarbildung atrophisierende Talgdrüse gibt, sich mit unseren Bildern deckt, und daß ein mechanischer Einfluß, wie in *E. Hoffmanns*[1]) Fall, trotz der Differenz der Lagerung das gleiche Bild der teilweisen Vertalgung bewirken kann, wobei der unmittelbare Zusammenhang mit „normaler" Talgdrüse sicher besteht; es könnte also unser Epitheliom zu dem Typus gehören, der zunächst solide Sprossen treibt, die später durch fettige Degeneration der Zellen an den ursprünglichen Ausgangsort erinnern [*Unna*[2])]. Dazu kommt, daß, wie jetzt wohl erwiesen ist, Talgdrüsen auch wirklich postembryonal von der Epidermis aus entstehen und daß sich demnach auch anscheinend normales Oberhautepithel talgig umwandeln kann (s. o.).

Es bedarf kaum der Erwähnung, daß die von mir beobachteten Typen der Umwandlung der Basalzellen mit der *Krompecherschen* Anschauung von den Degenerationsformen (Verhornung und Vertalgung) der Basaliome übereinstimmen. Zu alledem kommen noch augenscheinlich unmittelbare Übergänge der Follikelzellen in Tumormassen und schließlich Basalzellenhaufen, die ein wie eingewuchertes Haar enthalten — zum Beweis dafür, daß hier ein Follikel ganz in Basaliom übergegangen ist —, sei es unmittelbar, sei es, daß unter dem Wachstumsdruck des Tumors das ganze Follikelepithel zugrunde gegangen ist. Über Haare in Talgdrüsentumoren verschiedener Art weist die Literatur eine große Anzahl von Angaben auf. Das gleiche gilt für die von mir beobachteten zwei verschiedenen Cystenformen, von denen die verhornenden sogar in einen gesetzmäßigen Zusammenhang mit den Haaren gebracht worden sind.

Zusammenfassend möchte ich über die mutmaßliche Genese des Tumors folgendes sagen: An der Deutung des einen Teils als Naevus sebaceus ist wohl nicht zu zweifeln. Es ist unwahrscheinlich, daß — auf Grund der Neigung der Patientin zu epitheliomatösen Bildungen — sich

[1]) Arch. f. Dermatol. u. Syphilis **64**, 185. 1903.
[2]) Histopathologie S. 822.

rein zufällig gerade in unmittelbarer Nachbarschaft dieses Naevus das Epitheliom ausgebildet hat. Vielmehr spricht der unmittelbare Zusammenhang mit dem Naevus für eine enge genetische Beziehung. Der Tumor steht aber nicht nur mit den Naevustalgdrüsen, sondern auch mit der Epidermis in unmittelbarer Beziehung, und zwar sprechen die histologischen Bilder für eine epidermidale Entstehung desselben im Sinne *Krompechers*, nicht für sekundäre Vereinigung im Sinne von *Ricker* und *Schwalb*. Dabei muß es unentschieden bleiben, ob ein Teil der mit der Epidermis zusammenhängenden Partien ebenfalls aus Talgdrüsen gebildet oder sich nachträglich der Form und der Zusammensetzung nach in talgdrüsenähnliche Bildungen umgewandelt hat. Es können sich auch innerhalb desselben Tumors von den Talgdrüsen und von der Oberhaut ausgehende Basaliome entwickeln, welche in ihrem Aufbau mehr oder weniger vollständig übereinstimmen können.

(Aus der Dermato-Urologischen Universitätsklinik zu Tokio [Vorstand: Prof. Dr. *K. Dohi*].)

Über Aurantiasis cutis Baeltz.

Von

Dr. Isam Miyake,

Assistenten der Klinik.

(Eingegangen am 11. Februar 1924.)

Einleitung.

Unter dem Namen Aurantiasis cutis berichtet *Baeltz* (1896) über eine gelbe, durch Genuß größerer Mengen von Apfelsinen verursachte Hautverfärbung. Ähnliche Fälle wurden in der Folgezeit wiederholt mitgeteilt. Einige Autoren berichten über einen nach übermäßigem Genusse von Porphyra, Kürbis, Gurken, Mohrrüben usw. auftretenden ähnlichen Zustand. Die klinischen Beobachtungen wurden von *K. Dohi* und *Ohno* (1916) durch histologische, von *Miura* (1917) durch experimentelle Untersuchungen ergänzt.

Bezüglich der Pathogenese war *Baeltz* der Meinung, daß der in der Apfelsine enthaltene gelbe Farbstoff ins Blut übergehe und alsdann das Gewebe verfärbe; später wies *Yamada*, gestützt auf die Untersuchung über den gelben Farbstoff in der Gurke, nach, daß es sich um *Carotin* handelt, und meinte, die Gelbfärbung der Haut bei Aurantiasis cutis sei nichts anderes als eine Carotininfiltration des Gewebes. *Miura* wies das Carotin in dem Apfelsinenextrakt und auch in dem Blutserum und dem Harn von Aurantiasiskranken nach. Er führt die Gelbfärbung bei Aurantiasis cutis auf die Carotinablagerung im subcutanen Fettgewebe zurück. Hingegen konnten *Dohi* und *Ohno* durch histologische Untersuchung der Fußsohlenhaut eines Aurantiasiskranken nachweisen, daß die Gelbfärbung in der Epidermis, besonders in der Hornschicht, am deutlichsten ist.

In der Klinik *Dohis* habe ich auf Veranlassung meines Chefs bei einem an Alopecia totalis leidenden, sonst gesunden Patienten durch reichlichen Genuß von Apfelsinen Aurantiasis cutis erzeugt. Hierzu kommen noch 2 typische Fälle der Klinik und 2 des Ambulatoriums, so daß ich über 5 Fälle verfüge, an denen ich klinische und histologisch-chemische Untersuchungen anstellen konnte. Ferner habe ich die Resorptions- und Ausscheidungsvorgänge des Carotins im tierischen Körper experimentell verfolgt.

A. Krankengeschichte.

Fall 1. Koyanagi, Kommis, 30 Jahre alt. Pat. hat gegen seine Anämie in der Zeit vom 10. X. bis 15. XI. und vom 18. XII. 1922 bis 25. I. 1923 täglich 10 bis 15 Apfelsinen zu sich genommen. Seit 14 Tagen bemerkt er, daß die Handteller gelb wurden, zugleich ließ sich auch eine Gelbfärbung der ganzen Körperhaut, ganz wie bei Ikterus, feststellen. So besuchte er am 27. I. unsere Klinik, und am nächsten Tage wurde er aufgenommen mit der Diagnose Aurantiasis cutis Baeltz.

Status praesens: Mittelmäßig genährter Mann von mittelstarkem Körperbau und auffallend reduziertem Unterhautfettgewebe. Über der Lunge rechts hinten unten leichte Dämpfung. Wassermann und Pirquet beide negativ. Der Harn zeigt gelbliches Aussehen, mit geringen Flocken, reagiert sauer, Eiweiß-, Zucker-, Diazo- und Gallenfarbstoffreaktion negativ, Acetonreaktion sehr schwach positiv. Nierenfunktion etwas herabgesetzt, d. h. Indigocarminausscheidung beiderseits 21 Minuten. Gefrierpunkt des Serums 0,455. Serumcholesterin 0,204, -lecithin 0,272, -fettsäure 0,284 (in 100 ccm Serum).

Die äußere Haut ist überall blaßgelblich verfärbt, besonders starke Gelbfärbung zeigen die tylotisch verdickten Handteller und Fußsohlen. Im allgemeinen ist die Verfärbung an der verdickten Hornschicht intensiver als an der dünnen und an den Hauthügeln stärker als an den Hautrinnen. So zeigen am Handteller die tylotisch verdickten und erhabenen Stellen die intensivste Farbe, an der Fußsohle sieht man die Verfärbung stärker an der Ferse als an dem Fußgewölbe. Die Dorsalseiten der Finger und Zehen sind auch intensiv gelb verfärbt, jedoch in geringerem Maße als Handteller und Fußsohlen. Überhaupt nimmt die Färbung gegen die proximalen Teile der Extremitäten zu mehr und mehr ab, um allmählich in die blasse Haut des Rumpfes überzugehen, der in den faltenreichen Regionen noch etwas intensivere Gelbfärbung zeigt. Das Gesicht ist mäßig gelb, besonders intensiv in der Umgebung des Mundes, an den Nasolabialfalten, der Nasenwurzel, dem Zwischenraum zwischen den Augenbrauen, den Augenlidern, den Schläfen, den Ohrmuscheln, besonders an deren vorspringenden Stellen. Der behaarte Kopf, die Nägel und Nagelbetten zeigen keine Verfärbung. Die sichtbaren Schleimhäute, d. h. die Conjunctival- und Gaumenschleimhaut, sind gelb, und auch die Blasenschleimhaut erscheint gelblicher als normal. Im Diaskop erscheint die Gelbfärbung der Haut noch intensiver. Schabt man die tylotisch verdickte Hornschicht der Ferse in der Weise ab, daß in der äußeren Zone nur die abgetrocknete abschuppende Schicht, dann in der mittleren Zone die Hornmasse bis zur mittleren Schicht, endlich in der zentralen Zone die ganze Hornschicht abgetragen wird, so vermag man die allmähliche Abnahme der Farbenintensität von der äußeren nach der zentralen Zone zu wahrzunehmen. Drückt man die Nägel gegen die Unterlage, so läßt sich an der dadurch anämisch gewordenen Unterlage die Gelbfärbung besonders deutlich konstatieren.

Histologischer Befund: Aus der linken Fußsohle exstirpierte ich ein Stückchen Haut. Im ungefärbten Gefrierschnitt ließen sich folgende Veränderungen konstatieren. Hornschicht: Im allgemeinen gelb verfärbt, besonders innere Schicht und die Schweißporenumgebung. Die dem Hauthügel entsprechenden Hornplättchen sind intensiver gefärbt als die Umgebung, dagegen sind die in der Hautrinne liegenden lockeren Hornzellenmassen nur ganz blaß verfärbt. Zwischen den vertrockneten Hornplättchen hier und da rötlichgelbe, amorphe Krystalle. Übrige Epidermis: Diffus gelblich gefärbt, mit bräunlichem Farbenton untermischt; hin und wieder in dem Protoplasma der Basalzellen grobe, intensiv rötlichgelbe Granula eingestreut. Die Verfärbung ist im Vergleiche mit der Hornschicht geringer. Papillar- und Subpapillarschicht: Stellenweise ist die Umgebung der Capillaren in den Papillen verfärbt, oder auch einzelne Papillen sind

als Ganzes in ähnlichem Grade verfärbt wie die Hornschicht. Cutisschicht: Die Umgebung der kleinsten Gefäße, die Schweißdrüsenkörper, Schweißdrüsenausführungsgänge und deren Umgebung sind etwas deutlicher verfärbt als die übrigen Teile der Cutis. Das Bindegewebe ist diffus bräunlichgelb, aber viel blasser als die obgenannten Partien. Im Unterhautfettgewebe konnte ich keine Verfärbung konstatieren.

Um die Beziehung zwischen der gelben Verfärbung und dem Fette festzustellen, führte ich die Fettfärbung der Präparate (Sudan III, Nilblausulfat) aus. Diese Präparate zeigen dasselbe Bild wie die normale Haut, so daß man nicht imstande ist, eine Beziehung zwischen Gelbfärbung und Fett herzustellen. Frische Präparate werden beim Eintauchen in Benzol, Chloroform, Äther und sogar in destilliertem Wasser bald gebleicht.

Verlauf und Therapie: Aufgenommen am 29. I. Seitdem wurden täglich 12 Apfelsinen gegeben. Als Pat. bis 7. II. im ganzen 135 Stück Apfelsinen gegessen hatte, nahm die gelbe Farbe deutlich an Intensität zu, und an diesem Tage führte ich den Carotinnachweis im Blutserum und Harn aus. Am 10. II. (im ganzen 180 Apfelsinen) Cystoskopie und Nierenfunktionsprüfung. Am 12. II. Lichtbad und Carotinnachweis im Schweiß und Blutserum, bis zu diesem Tage hatte Pat. im ganzen 200 Apfelsinen gegessen. Aussetzen von Apfelsinendarreichung, als am 16. II. die Zahl der gegessenen Apfelsinen 240 betrug, Exstirpation der Fußsohlenhaut für histologische Untersuchung, innerliche Darreichung von Jodkali und Brucksche Injektion von 300 ccm. Am 24. II. nochmaliger Carotinnachweis im Blutserum; es trat Eiweiß im Harn in der Menge 2‰ (Esbach) auf, und wir verordneten dagegen Liq. Kali acetici. Die Gelbfärbung der Haut ließ deutlich nach, das Gesicht sah gleichmäßig blaßgelblich aus, Verfärbung an den Ohrmuscheln konnte man nicht wahrnehmen. Die Conjunctivalschleimhaut war noch blaßgelblich, aber der weiche Gaumen hatte seine Verfärbung verloren und sah fast vollständig normal aus. Der Rumpf, auch in dessen faltenreichen Teilen, zeigt eine kaum merkbare Verfärbung, nur an Hand- und Fußrücken erhielt sich noch die intensive Farbe. Am 5. III. nur noch 1‰ Eiweiß im Harn. Die Gelbfärbung an den Handtellern und Fußsohlen nahm ab und war nur an den verdickten Stellen noch etwas deutlicher sichtbar. Werden die Handteller ausgespannt, so sieht deren oberflächliche Hornschicht wie eine blaßgelbe Collodiummembran aus und läßt das in der Tiefe liegende blassere Gewebe durchschimmern. Am 15. III. 0,5‰ Eiweiß. Zylinder und Eiterkörperchen wurden nie nachgewiesen. Die ganze Körperhaut, abgesehen von den Handtellern, Fußsohlen und in geringerem Maße den Hand- und Fußrücken, ist nicht mehr verfärbt.

Fall 2. Iijima, 7 Jahre alter Knabe. Eine der Schwestern des Pat. wurde in ihrem 14. Lebensjahre, nach einen mehrere Tage anhaltendem Genuße einer größeren Menge Apfelsinen, gelb. Pat. selbst war früher stets gesund. Als er am 8. II. auf der Reise nach Tokio war, bemerkte sein Vater, daß seine Handteller gelb waren. Am 12. dieses Monats brachte er das Kind in unsere Klinik, und es wurde Aurantiasis cutis diagnostiziert. Pat. hat seit Anfang Januar dieses Jahres täglich über 10 Apfelsinen verzehrt.

Status praesens: Gut gebauter und genährter Knabe, keine nennenswerten Veränderungen bemerkbar, mit Ausnahme der gelben Hautverfärbung. Harn normal. Handteller und Fußsohlen sind am deutlichsten gelb, besonders intensiv die letzteren; die Intensität der Farbe wächst mit der Dicke der Hornschicht. Hand- und Fußrücken sind ebenso intensiv gefärbt wie die Umgebung des Mundes, die Augenlider, der Zwischenraum zwischen den Augenbrauen und die Nasolabialfalten. Die Verfärbung an den Ohrmuscheln ist an deren vorspringenden Teilen besonders intensiv. Rumpf, Oberarm und Oberschenkel sind ebenfalls blaß gelblich

gefärbt, nach den Unterschenkeln und Vorderarmen hin nimmt die Farbe allmählich an Intensität zu, bis sie in die intensivere Farbennuance der Hand- und Fußrücken übergeht. Die Scrotalhaut ist auch mehr oder weniger gelb gefärbt. Behaarter Kopf, Nägel und Nagelbetten sind frei. Die sichtbaren Schleimhäute zeigen gleichfalls eine leichte Gelbfärbung.

Verlauf und Therapie: Mit dem Aussetzen des Apfelsinengenusses verordneten wir zugleich Kali jodati 0,5 und Salzsäurelimonade abwechselnd. Nach etwa 3 Wochen blich die Farbe im Gesicht deutlich ab, aber die Handteller und Fußsohlen waren nach wie vor intensiv gelb gefärbt.

Fall 3. Satani, 5jährig, Sohn eines Arztes.

Anamnese: Vom 30. XII. vorigen Jahres an aß er täglich einige Apfelsinen. Am 18. II. bemerkte sein Hausarzt die Gelbfärbung der Haut und äußerte den Verdacht eines bestehenden Icterus catarrhalis. Sein Vater, der Dermatolog ist, diagnostizierte Aurantiasis cutis und stellte ihn mir am 1. III. vor.

Status praesens: Gut entwickelter Knabe. Nirgends nennenswerte Veränderungen zu bemerken, abgesehen von der Gelbfärbung der Haut. Schleimhaut frei, sonst ganz wie in Fall 2.

Verlauf: Keine Behandlung; trotzdem ließ die Gelbfärbung der Haut bis auf die Handteller und Fußsohlen, wie der Vater mir am 15. III. mitteilte, fast vollständig nach.

Fall 4. Frau eines meiner Freunde.

Sehr gut gebaute Frau von guter Ernährung. Sie aß seit vorigem Winter täglich ca. 20—30 Apfelsinen. Gelbe Hautverfärbung. Handteller und Fußsohlen sind sehr verdickt und feucht und zeigen das Bild eines Eczema tyloticum rhagadiforme mit Hyperidrosis. Die Haut daselbst stark rötlichgelb, besonders an den erhabenen Stellen. Schabt man an der Ferse die verdickte Hornschicht ab, so zeigt sich die Abnahme der Färbung in den tieferen Schichten. Hand- und Fußrücken sind ziemlich gelb, im Gesicht kann man wegen der Schminke die Verfärbung nicht erkennen.

Die abgeschabte und befeuchtete dünne Hornschicht zeigt unter dem Mikroskop deutliche Gelbfärbung; wenn man sie in 20proz. Kalilauge löst, so kann man zahlreiche rötlichgelbe, verschieden geformte Massen darin konstatieren.

B. Experimentelle Untersuchungen.

I. Eigenschaften des Carotins.

Das Carotin ist ein gelbes oder rötlichgelbes Pigment, das in Verbindung mit Chlorophyll, besonders in den gelben oder rötlichgelben Zellen verschiedener Pflanzen in großer Menge vorkommt. Das Lipochrom und Lutein des tierischen Körpers wird von einigen Autoren auch als eine Art Carotin angesehen. Carotin ist ein Kohlenwasserstoff von der Zusammensetzung $C_{26}H_{38}$ oder $C_{40}H_{56}$, schmilzt bei einer Temperatur von 165,5—168° und zeigt im Spektrum zwei Absorptionsbänder. Carotin ist leicht oxydabel, beim Stehen an der Luft wird es bald gebleicht, es ist leicht löslich in Chloroform, Schwefelkohlenstoff, Ligroin, warmem Äther, Petroläther und Benzol, in geringer Menge auch in Alkohol und Aceton. Es gibt mit konzentrierter Schwefelsäure, Salpetersäure, ebenso mit Salzsäure und Thymol eine tiefblaue Farbenreaktion. Mit rauchender oder 100proz. Salpetersäure gibt es eine unbeständige purpurrote Fär-

bung; durch Spuren von Brom wird es cantharidingrün. Es addiert Jod sowie Brom, wird aber von Brom leicht substituiert. Als Begleiter des Carotins findet man Xanthophyll, das dem Carotin sehr nahe verwandt ist und auch als Oxydationsprodukt des Carotins angesehen wird, und dessen chemische Zusammensetzung $C_{40}H_{56}O_2$ ist. Im allgemeinen sind seine Eigenschaften fast dieselben wie die des Carotins, nur ist das Xanthophyll im Gegensatz zum Carotin in Petroläther schwer, in Aceton sehr leicht löslich und zeigt bei Zusatz von Salzsäurealkohol eine grüne Farbe, die aber bald in Blau umschlägt.

II. Der gelbe Farbstoff der Apfelsinen.

Tabelle I. Die Carotinreaktion verschiedener Apfelsinenextrakte.

	Alkohol-E.	Aceton-E.	Petrol-äther-E.	Äther-E.	Benzol-E.	Chloroform-E.
C.-Reaktion im Extrakte	—	—	—	+	+	+
C.-Reaktion in dessen abgedampftem Rückstande	—	—	—	+	+	+

Wie aus der Tabelle zu sehen ist, zeigen die Äther-, Petroläther-, Benzol- und Chloroformextrakte eine deutliche Carotinreaktion, besonders intensiv mit Schwefel-, Salpetersäure und Brom. Zugleich zeigen sie auch mehr oder weniger deutlich die Xanthophyllreaktion, woraus sich ergibt, daß die Apfelsinen Carotin in großer Menge und mehr oder weniger Xanthophyll enthalten.

Weitere Untersuchungen über die chemischen Eigenschaften des Carotins der Apfelsine ergaben, daß eine mäßige Affinität zu Jod besteht, daß Sauerstoff-, Wasserstoff-, Kohlensäurezufuhr zu Petrolätherlösungen des Carotins keine Farbenveränderung hervorruft, daß es von Säuren deutlich beeinflußt wird, während es gegen Alkalien auffallend widerstandsfähig ist.

Wenn man den Petrolätherextrakt des Apfelsinencarotins auf dem Wasserbade erwärmt, so verdampft der Petroläther, und das Carotin bleibt in trockenem Zustand zurück. Dieser Rückstand ist in Stärke-, Agar-, Gelatin-, Pepton- und Albuminlösung nicht löslich, ebensowenig in Traubenzucker- und Galaktoselöung, schwach löslich in Maltose- und Dextroselösung.

Durch Einträufeln des Petrolätherextraktes des Carotins in 0,2 proz. Gelatinelösung erhält man eine kolloidale Lösung des Carotins. In pflanzlichen wie tierischen Fetten und Ölen, und zwar in Lanolin, Schweinefett, Lebertran, Ricinusöl, Leinöl, Olivenöl, Vaselin und auch

in der Oleinsäure ist das Carotin sehr leicht löslich, in Glycerin ist es unlöslich. Blutserum löst das Carotin sehr leicht auf, nicht aber die Ringersche Lösung. Die Petrolätherlösung des Apfelsinencarotins zeigt spektroskopisch 2 Absorptionsbänder.

Physikalisches Verhalten des Carotins.

Gegen den elektrischen Strom und gegen Erhitzen ist das Carotin der Apfelsinen resistent. Dagegen werden seine Lösungen, mit Ausnahme jener von Fetten und Ölen, durch Licht gebleicht.

Von Tierkohle, Kaolin, Calc. carb., Harn-Bleiacetat-Pulver wird das Carotin aus seiner Petrolätherlösung in wechselndem Maße adsorbiert. Es wird von Pepsin und Pankreatin nicht verdaut.

IV. Carotinnachweis im Harn (Fall 1 u. Fall 3).

1. Zu 500 ccm des Krankenharns setzt man Bleiacetatlösung bis zur Sättigung zu und läßt das Gemisch 24 Stunden stehen. Es bildet sich am Boden ein Niederschlag, welcher die Urinfarbstoffe größtenteils absorbiert hat; dieser Niederschlag wird getrocknet und teils durch Chloroform, teils durch Petroläther extrahiert.

2. 200 ccm Krankenharn werden in einem Kolben eingedampft, der Rückstand mit 200 ccm Ätheralkohol geschüttelt, die Lösung im Scheidetrichter mit überschüssigem Wasser stehen gelassen, so daß sich die Ätherschicht abscheidet. Dieser Ätherextrakt wird in einen anderen Kolben gebracht, mit einer geringen Menge 5 proz. Kalilaugealkohols versetzt und bis zur vollständigen Abdampfung gekocht, dann mit Petroläther extrahiert. Die so bereiteten Petroläther- und Chloroformextrakte werden teils als solche, teils als Rückstände, die beim Erwärmen sich bilden, untersucht.

	Extrakt		Rückstände	
	1	2	1	2
Fall 1	—	—	±	+
Fall 3		—		+

Daraus ersieht man, daß das Carotin, wenn auch sehr spärlich, in den Harn übergeht.

V. Carotinnachweis im Schweiß (Fall 1).

Im Lichtbad von 40° läßt man den Kranken heftig schwitzen; mit einem chemisch gereinigten Schwamme wird der an Gesicht, Handteller und Fußsohle abgesonderte Schweiß abgesogen und mit Ätheralkohol extrahiert. Durch Zusatz von überschüssigem Wasser scheidet man die Ätherschicht ab. Die Ätherextrakte zeigen *keine* Carotinreaktion. Eine Ausscheidung des Carotins durch den Schweiß war also nicht festzustellen.

VI. Carotinnachweis im Gewebe (Fall 1 und 4).

Durch histologische Untersuchung der verfärbten Haut ließ sich nachweisen, daß die Hornschicht, besonders deren oberflächliche Schicht, am intensivsten gelb gefärbt ist. Deshalb habe ich für chemische Untersuchungen diese gelbe Hornschicht benutzt: Man zermahlt die abgeschabten Hornmassen im Mörser in feinstes Pulver, extrahiert dieses einen Tag hindurch im Dunkeln einmal mit Chloroform und ein andermal mit Ätheralkohol. Die Extrakte wurden durch gelindes Erwärmen eingeengt und auf Carotinreaktion durch Zusatz von Carbolsalzsäure geprüft, wobei ihre Farbe ins Blaßblaue umschlug, andere Reagenzien vermochten keine Farbenreaktion hervorrufen. Anderseits fand ich positive Reaktion der Rückstände dieser Extrakte, wenn ich sie mit Bromwasser, Schwefel- und Salpetersäure befeuchtete. So konnte ich feststellen, daß es in der Tat Carotin ist, welches die Haut gelblich verfärbt.

Dann trägt man von einem frischen Hautstück (Fall 1) die Hornschicht und das subcutane Fettgewebe ab, zerschneidet die übrigen Gewebeteile (also die übrige Epidermis- und Cutisschicht) nach Kohlensäureschneefixierung möglichst fein und stellt daraus die Extrakte nach dem obigen Verfahren her. Die Extrakte und deren eingeengte Rückstände zeigen negative Farbenreaktion. Endlich gibt auch das subcutane Fettgewebe, das in größerer Menge aus der Fußsohle (Fall 1) exstirpiert wurde, bei obigem Verfahren negative Resultate. Daraus muß man schließen, daß der die Haut gelblich verfärbende Stoff wirklich das Carotin oder etwas ihm nahe Verwandtes sein muß und dessen Hauptablagerungsort in der Hornschicht zu suchen ist.

Ferner brachte ich die abgeschabte Hornschicht, Gefrierschnitte von der übrigen Epidermis- und Cutisschicht sowie das subcutane Fettgewebe in einzelne Porzellanschalen in Chloroform und goß 5 proz. Carbolsäure dazu. Nach 4—5 Stunden bemerkte ich wider Erwarten, daß die Hornschichtschnitte tiefblau aussahen, auch die anderen Epidermis- und Cutisschichten mehr oder weniger bläulich gefärbt waren, während bei dem Fettgewebe jede Verfärbung ausblieb. Zur Kontrolle wurde Tylosishornschicht, verdickte Hornmasse von Fußstrichophytie und frische Fußsohlenhaut von einer Leiche ebenso behandelt. Von diesen wurde nur bei der frischen Haut der Leiche nach 24 Stunden eine mäßige Blaufärbung der Hornschicht gefunden. So läßt sich nicht ohne weiteres sagen, daß dieses Phänomen nur für das Carotin charakteristisch ist, es bedürfte noch weiterer Untersuchungen.

VII. Carotinnachweis im Blutserum (Fall 1).

Das Krankenserum ist intensiver gelb gefärbt als das normale. Die gefärbte Substanz im Serum wird durch Chloroform oder Petroläther

allein nicht extrahiert. Zur Extraktion wurde folgendes Verfahren angewandt: Man versetzt 10 ccm Serum mit 60 ccm abs. Alkohol, bringt sie in einen Scheidetrichter, fügt 100 ccm Äther hinzu und schüttelt kräftig. Bei Zusatz von überschüssigem Wasser scheidet sich die Ätherschicht ab; dieser Äther wird in einem Kolben unter Zusatz einer geringen Menge 5 proz. Kalilaugealkohols erwärmt, bis er sich zu einem zähen Rückstand verdichtet. Der Rückstand wird mit Petroläther extrahiert. Dieser Extrakt und dessen abgedampfter Rückstand zeigen deutliche Carotinreaktion.

Der Blutkuchen gibt, nach demselben Verfahren behandelt, ein negatives Resultat.

Bei Einbringung frischer, sehr in Formol fixierter Menschenhaut in verschiedene Carotinextrakte (Petroläther, Äther, Benzol, Chloroform) weisen die einzelnen Gewebsteile verschiedene Färbbarkeit auf, wobei das subcutane Fettgewebe am intensivsten gefärbt wird.

Auch die Färbung von verschiedenen frischen Organen des Kaninchens durch den Petrolätherextrakt des Carotins ergibt, daß Fette und Epithelien am intensivsten gelblich verfärbt werden.

Experimentelle Aurantiasis.

Nishino, Alopecia totalis, 18 Jahre alt, Student, wurde im Juli 1922 in unsere Klinik aufgenommen.

Status praesens: Gut genährter Mann von großer mächtiger Statur. Keine Besonderheiten der inneren Organe, Urin normal beschaffen. Die Haut ist weiß und feucht, Talgsekretion abnorm stark. Haare am ganzen Körper fehlend. Seit 12. XII. 1922 gab ich mit seinem Einverständnis täglich große Mengen von Apfelsinen, um Aurantiasis cutis an ihm künstlich zu erzeugen.

Verlauf: 13. XII. 1922 (bisher 40 Apfelsinen) Carotin im Harn negativ. 14. XII. (bisher 65 Apfelsinen) Carotin im Harn negativ, im Blutserum positiv. 19. XII. (bisher 189 Apfelsinen) Lichtbad von Temperatur 40°, 40 Minuten lang, Carotin im Harn inkomplett, im Schweiß negativ. 26. XII (bisher 368 Apfelsinen) keine Hautverfärbung. Aus der linken Achselhöhle exstirpierte ich zur histologischen und chemischen Untersuchung ein Stückchen Haut und eine relativ große Menge von subcutanem Fette. Die histologischen Präparate zeigen nirgends Gelbfärbung. Carotin im Extrakte von Fett und in dessen abgedampftem Rückstand negativ, im Schweiß negativ, im Blutserum positiv. 28. XII. (393 Apfelsinen) Carotin im Harn positiv, Aussetzen von Apfelsinengenuß. 30. XII. Carotin im Harn negativ, im Blutserum positiv. Entlassen.

Wenn also auch täglich 20—27 Apfelsinen durch 16 Tage hintereinander (im ganzen 393) verabfolgt wurden, so trat doch keine bemerkbare Gelbfärbung der Haut auf. Zuweilen zeigt das Serum intensive Gelbfärbung und gibt positive Carotinreaktion, im Harn konnte nur in der Acmezeit Carotin nachgewiesen werden. Im Schweiße und Fette dagegen trat das Carotin während der Versuchszeit niemals auf, und die Epidermis und Cutis zeigten histologisch keine Gelbfärbung.

Am 8. I. 1923 nochmalige Aufnahme. Am 16. I. (20 Tage nach dem Aussetzen des Apfelsinengenusses) begann er wieder täglich 30 Apfelsinen und 3 bis

5 Eidotter zu essen. 25. I. (300 Apfelsinen): Leichte Gelbfärbung der Handteller und Fußsohlen bemerkbar, zugleich scheint die ganze Körperhaut einen mehr oder weniger gelben Farbenton aufzuweisen. 31. I. (540 Apfelsinen): Die Gelbfärbung deutlicher, besonders an den erhabenen Stellen der Fußsohlen und Handteller. Die ganze Körperhaut zeigte auch eine deutliche Verfärbung. 16. II. (660 Apfelsinen): Im Gesicht zeichnen sich der Zwischenraum zwischen den Augenbrauen, die Augenlider, die Nasolabialfurche und die Umgebung des Mundes durch besonders intensive Gelbfärbung aus. 10. II. (780 Apfelsinen): Conjunctivalschleimhaut und Gaumenschleimhaut gelblich verfärbt. Der Schweiß von Gesicht, Handtellern und Fußsohlen enthält kein Carotin. 15. II. (930 Apfelsinen): Mikroskopische Untersuchung der Fußsohlenhaut in Gefrierschnitten. Die Hornschicht ist am intensivsten gelb, die übrige Epidermis ist zwar auch gelb, doch weniger als jene. Von den Papillen gegen die tieferen Schichten des Cutisgewebes zu nimmt die Farbe allmählich an Intensität ab. Dabei ist die Verfärbung der Schweißdrüsenkörper ziemlich stark, die der Ausführungsgänge geringer. Das subcutane Fettgewebe ist größtenteils unverfärbt, aber hie und da werden gelbliche Fettkügelchen bald gruppiert, bald zerstreut angetroffen. 25. II. (1200 Apfelsinen): Carotin im Serum und Harn positiv; Aussetzen des Apfelsinengenusses. Gegen den 6. III. nahm die Gelbfärbung der Haut allmählich ab, am Rumpfe war sie kaum noch bemerkbar und auch im Gesichte konnte man die Farbendifferenz nicht mehr konstatieren. Handteller und Fußsohlen behielten noch eine intensivere Verfärbung bei, und die Hand- und Fußrücken waren auch noch mäßig gelb verfärbt, besonders an den faltenreichen Gelenkgegenden und vorspringenden Stellen. Seit diesem Tage erneuter Genuß von Apfelsinen, und zwar 20 Stück den Tag. 9. III. (Apfelsinen im ganzen 80 seit 6. III.) spektroskopische Untersuchung des Petrolätherextraktes des Blutserums. Das spektroskopische Bild stimmt mit dem des Apfelsinenextraktes ganz überein. Es ergibt sich daraus, daß das Carotin im Serum, wenigstens teilweise, unverändert vorhanden ist. 14. III. (180 Apfelsinen): 20 ccm Serum werden mit der gleichen Menge destillierten Wassers verdünnt, in abgetrocknete Schweinedärme gebracht und mit 2 proz. Gelatinelösung und destilliertem Wasser unter Druck im Eiskasten durch 24 Stunden dialysiert. Das Carotin wurde weder in destilliertem Wasser noch in Gelatinelösung dialysiert.

Tierexperimente.

Fütterung von Kaninchen mit Apfelsinenpreßsaft durch 19—77 Tage ergab, daß das per os eingeführte Carotin die Organe des Kaninchens nicht verfärbt. Nach intravenöser Injektion von 0,5 ccm Carotin-Oleinsäurelösung (durch 5 Tage), sieht man hier und da gelbe Körner im Mesenterialfette, in den kleinsten Gefäßen der Nieren und im Milzparenchym, ferner innerhalb und außerhalb der Acinuszellen der Leber und in deren kleinsten Gefäßen. Diese Granula werden durch Nilblausulfat schwarzblau verfärbt, so daß anzunehmen ist, daß die injizierte, das Carotin enthaltende Oleinsäure als solche an diesen Stellen abgelagert wurde. Ein Kaninchen, das durch 4 Tage 0,5 Carotin-Acetonlösung intravenös erhalten hatte, zeigte keinen Befund an den inneren Organen. Bei einem Kaninchen, das 10 Tage lang täglich 10 ccm (Carotingelatinlösung) intravenös erhielt, zeigte die Darmwand schon makroskopisch deutliche Gelbfärbung und hier und da cystische Anschwellung; die Cysten enthalten eine klare gelbe Flüssigkeit. Leber

und Nieren zeigen einen blaßgelben Farbenton. Mikroskopisch sieht man die Darmwandepithelien besonders intensiv und auch diffus gelb gefärbt; die kleinen Nierengefäße enthalten außer Blutkörperchen noch gelbe Körnchen und die kleinen Gefäße der Leber gelb gefärbte Schollen.

Die vom subcutanen Fette dieser Tiere gewonnenen Petrolätherextrakte geben keine Carotinreaktion. Man muß daher annehmen, daß das subcutane Fettgewebe, wenigstens bei Kaninchen, für die Carotinablagerung keine wichtige Rolle spielt, wenn auch das im Serum an Fett oder Fettsäure gebundene Carotin sich im Fettgewebe ablagern kann.

Verhalten des Carotins im Verdauungskanal.

Ein Kaninchen, das 77 Tage lang Apfelsinenpreßsaft erhalten hatte, wurde 6 Stunden nach der Fütterung getötet. Der Magen- und der Dünndarminhalt wurde gesondert gesammelt; jeder wurde wiederum unter mehrmaligem Auswaschen und Filtrieren in verdaute und unverdaute Masse getrennt und endlich mit Petroläther extrahiert. Es zeigte sich, daß der verdaute Mageninhalt kein Carotin enthielt, der unverdaute Mageninhalt sowie der verdaute und unverdaute Darminhalt deutliche Carotinreaktion geben.

Bei einem Kaninchen, das durch 42 Tage außer dem Apfelsinenpreßsaft noch 2—8 g Butter erhielt, und das 18 Stunden nach der Fütterung getötet wurde, enthielt der Magen- und Dünndarminhalt, und zwar der verdaute wie der unverdaute, Carotin. Vergleicht man die Farbenkonzentration der Extrakte mittels des Colorimeters, so ergeben sich folgende Verhältnisse, wenn man die Farbe des unverdauten Mageninhalts als 100% setzt.

Unverdauter Mageninhalt	Verdauter Mageninhalt	Unverdauter Dünndarminhalt	Verdauter Dünndarminhalt
100	4,1	28,6	8,56

Auch hier ist also die Carotinmenge des verdauten Mageninhalts am geringsten. Nimmt man den Magen-, Dünndarm-, Blinddarminhalt und den getrockneten Kot im Rectum eines ebenso gefütterten Kaninchens gesondert ab, extrahiert je 10 g mit einer gleichen Menge von Petroläther, so enthalten diese Extrakte verschiedene Mengen von Carotin. Die Verhältnisse der Farbenkonzentrationen sind:

	Kot	Blinddarminhalt	Dünndarminhalt	Mageninhalt
Unverdaute geformte Substanz (getrocknet gewogen)	4,8 g	2,5 g	0,7 g	2,45 g
Verhältnis der Carotinkonzentration (colorimetrisch gemessen)	100%	54,5%	19,3%	81,6%

Der Kot enthält also eine relativ große Menge von Carotin.

Um das physikalische Verhalten des im Darmkanal vorhandenen verdauten Carotins zu prüfen, verdünnte ich je 30 g des Dünndarm- und Blinddarminhalts eines in analoger Weise gefütterten Kaninchens mit 20 ccm destilliertem Wasser und dialysierte sie durch Schweinedarm mit 0,2 proz. Gelatinelösung unter Druck im Eiskasten durch 24 Stunden. Die Gelatinelösung wurde gelb, zeigte jedoch keine Carotinreaktion. Das im Darmkanal vorhandene verdaute Carotin läßt sich also in vitro nicht dialysieren.

Was die Resorption des Carotins betrifft, so zeigt die positive Carotinreaktion des Serums, daß das per os verabfolgte Carotin mehr oder weniger von der Darmwand des Tiers resorbiert wird, wobei die Anwesenheit von Fetten eine gewisse Rolle spielt.

Um die weiteren Schicksale des ins Blutserum übergegangenen Carotins zu verfolgen, untersuchte ich dasselbe in halbstündigen Intervallen nach einer intravenösen Injektion von 10 ccm kolloidaler Carotin-Gelatinelösung. Hierbei zeigte es sich, daß das Carotin schon nach $1^1/_2$ Stunden aus dem Blut geschwunden ist.

Der Katheterharn wie der Tagesharn verschiedener mit Apfelsinenpreßsaft gefütterter oder intravenös behandelter Kaninchen zeigte bei chemischer Untersuchung keine Carotinreaktion. Das Carotin wird also durch die Nieren nicht oder nur zum geringsten Teil — positiver Nachweis im Menschenharn — ausgeschieden. Dagegen zeigte die Untersuchung des Darminhalts eines Kaninchens, das durch 10 Tage täglich 10 ccm kolloidale Carotinlösung intravenös erhalten hatte, daß das Carotin durch die Darmwand ausgeschieden werden kann.

C. Schlußfolgerungen.

1. Ich habe an dem Menschen experimentell durch reichlichen Genuß von Apfelsinen Aurantiasis cutis erzeugt.

2. Der Versuch, durch Carotin eine vitale Färbung der Organe beim Kaninchen zu erzeugen, verlief negativ.

3. Resorption des Carotins: Werden die Apfelsinen im Magen verdaut, so wird das Carotin frei und durch die Salzsäure des Magens entfärbt, vom Pepsin aber kaum beeinflußt; im Darmkanal wird das Carotin verdaut und zum Teil von der Darmwand resorbiert, zum anderen Teil mit dem Kot ausgeschieden. Gegen das Darmsekret und dessen Alkalität zeigt sich das Carotin auffallend widerstandsfähig. Dabei scheint die Gegenwart von Fett von gewisser Bedeutung zu sein, obwohl ich den Vorgang nicht genau verfolgen konnte. Allerdings ist es nicht das im Fett gelöste Carotin allein, das zur Resorption gelangt.

4. Verhalten des Carotins im Blut: Das Blutserum ist intensiver gelb gefärbt als in der Norm, und es ließ sich chemisch und spektroskopisch feststellen, daß die Gelbfärbung vom Carotingehalt abhängig ist.

5. Gelbe Hautverfärbung: Histologisch sieht man die Epidermis (an einem aus der Fußsohle exstirpierten Hautstück) diffus gelblich gefärbt, besonders intensiv ist die Verfärbung der Hornschicht; die Papillarschicht, das Schweißdrüsenepithel und das Cutisbindegewebe verfärben sich ebenfalls diffus gelb, doch weniger intensiv als die Epidermiszellen. Dagegen konnte ich an dem subcutanen Fettgewebe mikroskopisch keine Verfärbung konstatieren, nur bei einem Falle wurden gelbliche Fettkügelchen hier und da gruppiert oder zerstreut gefunden. Auf chemischem Wege konnte ich im Gewebsextrakt, besonders in dem der Hornmasse Carotin nachweisen. Es zeigt sich, daß die Epidermis der Hauptablagerungsherd des Carotins ist, und daß die Gelbfärbung des subcutanen Fettgewebes viel langsamer und später vor sich geht als die der Epidermis. Postmortal dagegen nimmt das Fettgewebe das Carotin sehr gern in sich auf.

6. Die Ausscheidung des Carotins erfolgt in erster Linie durch die Darmwand und die Epidermis, in zweiter durch die Hautdrüsen und die Niere.

7. Disposition: Hinsichtlich der Entstehung der Aurantiasis cutis herrscht zwar die Meinung, daß eine gewisse individuelle Disposition dazu nötig sei, meiner Meinung nach kann aber jeder nach reichlichem Genuß von carotinhaltigen Pflanzen oder Früchten früher oder später an Aurantiasis erkranken.

8. *Therapie:* Aussetzen der carotinhaltigen Kost.

Literatur.

[1]) *Dohi, K.*, Atlas der Dermatosen und Syphilis in Japan. 1916. — [2]) *Dohi, K.*, Dermatologie 2. 1922. — [3]) *Dohi, K.*, und *T. Ohno*, Japan. Zeitschr. f. Dermatol. u. Urol. 1916. — [4]) *Nonaka, K.*, Festschr. gewidmet K. Dohi 1. 1917. — [5]) *Kashida, Y.*, ebenda. — [6]) *Miura, K*, Festschr. gewidmet K. Dohi 2. 1917. — [7]) *Yamada, I.*, Militär-med. Zeitschr. 1915. — [8]) *Ohi, T.*, Tokyo med. Zeitschr. 1918. — [9]) *Werner*, Arch. f. Dermatol. u. Syphilis 1921. — [10]) *Izumi, Sh.*, Päd. Zeitschr. 1921. — [11]) *Kiyono, K.*, Nisshinigaku. 1921. — [12]) *Dohi, K.*, und *I. Miyake*, Tokyo dermatol. Gesellschaft. 1923.

(Aus der Dermatologischen Klinik und Poliklinik der Universität München [Vorstand: Prof. *L. Ritter von Zumbusch*].)

Studien über Vererbung von Hautkrankheiten. VII.[1])

Moniletrichosis.

Von

Dr. Otto Heuck.

(Eingegangen am 23. Februar 1924.)

Bei vererbungsstatistischer Bearbeitung von 3 Moniletrichosis-Stammbäumen (*Anderson*, *Galloway*, *Sabouraud*) fand *Gossage* (1908) ein Verhältnis von 31 Kranken: 30 Gesunden. Später hat *Dresel* kurz angegeben, daß er in einigen nicht näher bezeichneten Moniletrichosisfamilien ein Verhältnis von 22 Kranken : 33 Gesunden erhalten habe. Man hat aus diesen Zahlen auf Dominanz geschlossen. Näheres ist nicht bekannt.

Wir haben deshalb die Literatur noch einmal genau durchgesehen. Insgesamt gelangten 60 Arbeiten zu unserer Kenntnis. Nicht zugänglich im Original waren uns die Arbeiten von *Dore*, *Fernet* et *Rabreau*, *Golay*, *Gußmann*, *Leeuwen*, *Lépinay*, *Lutz*, *Payne*, *Silbley*, *Thin*, *Wise* (11 Fälle). Sie wurden, soweit möglich, nach Referaten verwendet. Ganz unzugänglich waren uns die Arbeiten von *Breda*, *Bulkley-Janeway*, *Crocker*, *Hallopeau* et *Leredde*, *Hyde*, *de Azua*, *Mackee* und *Rosen*, *de Magelhaes*.

Von den 44 verwertbaren Fällen waren 16 *familiär*, 28 *solitär*. In 2 von den 16 familiären Fällen waren nur Geschwister befallen. Das Verhältnis der Kranken zu den Gesunden war nur in 7 Fällen zu berechnen, da nur in diesen 7 Fällen vollzählig bekannte Geschwisterschaften vorhanden waren. Auf die unterschiedlichen Verhältnisse in den einzelnen Familien brauche ich nicht näher einzugehen, da sie sich aus der folgenden Übersicht ablesen lassen.

In den Fällen 1—6 handelt es sich um sicher erbliche, durch mehrere Generationen nachweisbare Fälle, im Falle 7 waren die Eltern der erkrankten Geschwister gesund, jedoch ein Mutterschwesterkind gleichfalls behaftet.

---

[1]) Die VI. Mitteilung dieser Arbeitenreihe (*Fasold*, „Xanthom") wurde im Archiv f. Rassen- u. Gesellschaftsbiologie veröffentlicht.

Nr.	Verfasser	Jahr der Publikation	Erblich durch Generationen beobachtet	Gesamtzahl der Behafteten	Verhältnis der Kranken zu den Gesunden	Verhältnis der krankenMänner zu den kranken Weibern	Verhältnis d. gesunden Männer zu den gesunden Weibern	Konduktoren
1.	Anderson	1883	6	14	12 : 12	9 : 6	8 : 2	
2.	Jeanselme	1898	2	7	7 : 9	3 : —	—	
3.	Sabouraud	1892	5	17	15 : 16	7 : 9	6 : 4	
4.	Tenneson	1892	2	6	6 : 2	2 : 4	1 : 1	
5.	Thin	1881	2	2	1 : 4	— : 2	—	
6.	Wise	1922	2	3	2 : 1	— : 1	—	
					43 : 44	21 : 22	15 : 7	
7.	Hübschmann	1906	1	5	4 : 2	1 : 3	1 : 1	—, 2♀ (?)
					47 : 46	22 : 25	16 : 8	
8.	Beatty-Scott	1892	3	6		3 : 1		—, 1♀
9.	Bering	1883	2	4		2 : 1		
10.	Ciarrocchi	1900	2	2		1 : ?		1♂, —
11.	Dore	1910	1	2		2 : ?		
12.	Galloway	1896	1	2		2 : —		
13.	Gilchrist I	1898	?	?		1 : ?		
14.	Habermann	1917	?	?		?		
15.	Lépinay	1921	3	4		3 : 1		
16.	Leeuwen	1923	2	7		3 : 3		—, 1♀
						17 : 6		1♂ 4♀
						39 : 31		

Den 16 familiären Fällen schließen sich die 28 solitären an. In 20 Fällen (*Abraham*, *Archambault*, *Arnozan*, *Bury*, *Fernet-Rabreau*, *Fox*, *Gilchrist I*, *Golay*, *Gußmann*, *Hull*, *Lesser II*, *Liveing*, *Luce*, *Lutz*, *Payne* [2 Fälle], *Rille*, *Ruggles*, *Smith*, *Schütz*) ist das Geschlecht der Befallenen bekannt (8 ♂: 12 ♀), in 8 Fällen (*Hallopeau-Lefevre*, *Kaposi* [2 Fälle], *Lesser I*, *Thin*, *Vidal* [2 Fälle], *Silbley*) nicht.

Aus der Betrachtung der einzelnen Fälle ergibt sich, daß die *Moniletrichosis als dominante Erbkrankheit auftreten kann.* Das Verhältnis der Kranken zu den Gesunden in den vollzählig bekannten Geschwisterschaften ergibt 47 : 46. Der Mangel eines Überwiegens der Behafteten spricht allerdings für *unregelmäßige* Dominanz; dieser Verdacht wird bestätigt durch das Vorkommen von *Konduktoren* (1 ♂, 4 ♀).

Die ätiologische Erklärung als unregelmäßig dominante Erbkrankheit kann jedoch unmöglich für alle Fälle gelten. Denn die Zahl der solitären Fälle ist relativ sehr hoch, und in 13 dieser solitären Fälle (und in 2 familiären: *Ciarrocchi*, *Hübschmann*) stammen die Behafteten *von sicher gesunden Eltern* ab (*Abraham*, *Archambault*, *Fox*, *Gilchrist I*, *Hull*, *Lesser II*, *Liveing*, *Schmidt*, *Schütz*, *Dore*, *Fernet-Rabreaux*, *Golay*, *Gußmann*). In 3 weiteren solitären Fällen (*Luce*, *Lutz*, *Ruggles*) sind die Eltern *wahrscheinlich* gesund.

Für das Vorkommen rezessiv-erblicher Fälle liegen keine Anhaltspunkte vor. *Auftreten bei Geschwistern* ohne Beteiligung anderer Verwandter wurde nur 2 mal, *Konsanguinität* der Eltern (ohne nähere Angaben) nur in dem solitären Fall von *Fernet-Rabreau* berichtet. Mehrehen oder Zwillinge wurden nirgends angetroffen.

Das *Geschlechtsverhältnis* unter den Behafteten beläuft sich auf 39 *Männer* : 31 *Weiber*, mit Einrechnung der solitären Fälle auf 47 *Männer* : 43 *Weiber*. Die Männer überwiegen also unter den Kranken ein wenig, während unter den Konduktoren umgekehrt die Weiber überwiegen. Immerhin kann es sich hier, bei der Kleinheit der absoluten Zahlen, um Zufälligkeiten handeln. Eine sichere Geschlechtsbegrenzung wie bei der Porokeratosis (*Fulde*) läßt sich nicht nachweisen.

Da wir auf Grund der geschilderten Verhältnisse nicht annehmen können, daß alle familiären und alle solitären Fälle von Moniletrichosis ätiologisch übereinstimmen, beansprucht die Frage besonderes Interesse, ob sich die solitären Fälle im Durchschnitt auch klinisch von den familiären unterscheiden. In der Tat scheinen solche Differenzen zu bestehen, da wir *klinische Atypien* fast nur bei solitären Fällen antrafen.

Über ein besonders *spätes Auftreten* der Affektion wird in 4 Fällen berichtet, die sämtlich solitär sind. *Gilchrist* (Fall 1) beschreibt einen jungen Arzt, der den Beginn des Leidens mit dem 17. Jahr beobachtet hat, *Hull* eine 17 jährige Patientin, die Typhus und Malaria überstand und nach einer Influenza im 15. Lebensjahr von der Krankheit befallen wurde, *Ruggles* einen 36 jährigen Arzt, der den Krankheitsbeginn 3 bis 5 Jahre zurückdatiert und *Smith* eine 19 jährige Patientin, bei der die Moniletrichosis mit dem 16. Lebensjahr begann.

Auch die 2 Fälle von *atypischer Lokalisation* der Krankheit finden sich ausschließlich unter den solitären. *Gilchrist* (Fall 1) sah einen Patienten, bei dem auch die Oberschenkel ergriffen waren, in *Arnozans* Fall war die Affektion nur auf eine kleine Stelle am Hinterkopf beschränkt.

In 13 von 45 Fällen stellen die Autoren bei ihren Patienten auch eine gleichzeitig bestehende *Keratosis follicularis lichenoides* fest. Von diesen 13 Fällen sind 6 familiär (*Beatty-Scott*, *Bering*, *Dore*, *Gilchrist II*, *Jeanselme*, *Leeuwen*), 7 solitär (*Abraham*, *Fernet-Rabreau*, *Fox*, *Gilchrist*, *Golay*, *Lesser II*, *Silbley*). Die *Augenbrauen und Wimpern* sind ebenfalls von Monilethrix ergriffen oder fehlen ganz in den Fällen von *Hübschmann* (2 von den 4 erkrankten Kindern), *Ciarrocchi*, *Payne*, *Silbley*. (Diese Atypie der Lokalisation wurde also auch in 2 familiären Fällen beobachtet!) *Rachitische* Veränderungen sind besonders erwähnt in den Fällen von *Dore* und *Payne*. *Lépinay* teilt mit, daß seine Fälle sämtlich mit *Lues* behaftet waren.

Bezüglich der *Anthropologie* der mit Moniletrichosis Behafteten läßt sich feststellen, daß nicht nur Deutsche, Engländer und Franzosen, sondern im Falle *Lépinays* auch Marokkaner befallen wurden.

Es sei noch bemerkt, daß auch die *Ringelhaare* (Pili annulati), die mit der Moniletrichosis verwechselt werden können, bald solitär (*Buschke, Hoepke, Riecke*), bald familiär (*Cady-Trotter*) beobachtet worden sind.

Ergebnisse.

1. Die Moniletrichosis kann als *dominante Erbkrankheit* auftreten, doch ist die Dominanz (in mäßigem Grade) *unregelmäßig*. Das Verhältnis der Kranken zu den Gesunden in den verwertbaren Geschwisterschaften beträgt 47 : 46; 5 mal wurden Konduktoren beobachtet.

2. Das Verhältnis der kranken Männer zu den kranken Weibern beträgt 47 : 43. Dieses leichte Überwiegen der Männer kann, trotzdem unter den Konduktoren die Weiber häufiger sind (1 ♂ : 4 ♀), angesichts der kleinen Zahlen durch Zufälligkeiten bedingt sein. Eine nachweisbare Geschlechtsbegrenzung ist also bei der Moniletrichosis nicht vorhanden.

3. Unregelmäßige Dominanz kommt sicher nicht für alle Fälle von Moniletrichosis als Ätiologie in Frage. Denn von 44 Fällen sind nur 16 familiär, 28 solitär, und in 15 Fällen sind die Eltern der Behafteten nachweislich gesund. Es ist deshalb anzunehmen, daß das Krankheitsbild der Moniletrichosis aus verschiedenen Ursachen entstehen kann.

4. Der oft betonte Zusammenhang zwischen Moniletrichosis und Keratosis follikularis wurde in 13 von 45 Fällen beschrieben. Diese Komplikation scheint über familiäre und solitäre Fälle gleichmäßig verteilt zu sein.

5. Abgesehen von 2 Fällen, in denen Wimpern und Augenbrauen mit befallen sind, wurden Atypien bezüglich der Lokalisation der Erkrankung (2 Fälle) und bezüglich der Zeit des Auftretens (4 Fälle) bisher ausschließlich bei nichtfamiliären Fällen beobachtet. Auch diese Tatsachen sprechen dafür, daß die familiären und die solitären Fälle von Moniletrichosis zum Teil ätiologisch differente und folglich wesensverschiedene Krankheitsbilder enthalten.

Literatur.

Bezüglich *Anderson, Archambault, Bury, Ciarrocchi, Hallopeau-Lefèvre, Lesser, Luce, Sabouraud, Smith* vgl. Mraçeks Handbuch d. Hautkrankh. IV, II. Hälfte, 377. — Das Ref. über *Payne* steht Dermatol. Wochenschr. 1892, 211.

Abraham, Ein Fall von Monilethrix. Brit. journ. of dermatol. **4**, 21. 1892. — *Arnozan,* Ein Fall von moniliformer Haarbildung. Ann. de dermatol. et de syphiligr. 1890, S. 429. — *Beatty* and *Scott,* Moniliform Hairs (Monilethrix). Brit. journ. of dermatol. **4**, 180. 1892. — *Bering,* Pili moniliformes. Arch. f. Dermatol. u. Syphilis **75**, 11. — *Buschke,* Vorstellung eines Falles von Ringelhaaren. Dtsch. med. Wochen-

schr. 1921, S. 975. — *Cady* und *Trotter*, A study of ringed hair. Arch. of derm. **6**, 301. 1922. (Zentralbl. f. Hautkrankh. **7**, 188.) — *Dore*, Monilethrix. Ref. Dermatol. Wochenschr. 1910, S. 364 und 1911, S. 632. — *Fernet* et *Rabreau*, Un cas d'aplasie moniliforme des cheveux. Bull. de la soc. franç. de dermatol. 1921, S. 400; Ref. Zentralbl. f. Hautkrankh. **4**, 36. 1922. — *Fox*, Monilethrix. Brit. journ. of dermatol. 1897, S. 31. — *Galloway*, Monilethrix. Brit. journ. oft dermatol. **8**, 41. 1896. — *Gilchrist*, A case of monilethrix with an unusual distribution. Journ. of cut. a. gen. dis. April 1898. — *Gilchrist*, Monilethrix (Dem.). Brit. journ. of dermatol. 1898, S. 325. — *Golay*, Über das Ringelhaar (Le monilethrix). Ann. de dermatol. et de syphiligr. Mai 1922; Ref. Dermatol. Wochenschr. 1922, S. 1230. — *Gußmann*, Zur Anatomie und Klinik der Monilethrix. Orvosi Hetilap 1905, Nr. 37/38; Ref. Dermatol. Wochenschr. 1906, S. 290 und 313. — *Habermann*, Familie mit moniliformen Haaren. Dermatol. Wochenschr. 1917. — *Hoepke*, Über Veränderungen des Pigment- und Luftgehaltes im Ringelhaar. Zeitschr. f. d. ges. Anat., Abt. 1: Zeitschr. f. Anat. u. Entwicklungsgesch. **61**, 522. — *Hübschmann*, Zur Kenntnis der Aplasia pilorum intermittens. Inaug.-Diss. Zürich 1906. — *Hull*, Ein Fall von Monilethrix (nach Influenza). Brit. journ. of Dermatol. 1894. — *Jeanselme*, Sur l'aplasie moniliforme des cheveux. Ann. de dermatol. et de syphiligr. 1898, S. 153. — *Kaposi*, Zwei Fälle von moniliformer Haarbildung. Ann. de dermatol. et de syphiligr. 1890, S. 429. — *Lesser*, Ein Fall von Ringelhaaren. Zentralbl. f. d. med. Wiss. 1886, S. 698. — *van Leeuwen*, Ein Fall von Monilethrix. Ref. Zentralbl. f. Hautkrankh. **7**, 34. 1923. — *Lépinay*, 4 Fälle von hereditären Spindelhaaren bei Marokkanern. Bull. de la soc. franç. de dermatol. 1921; Ref. Dermatol. Wochenschr. 1921, S. 1116. — *Liveing*, A rare nodose condition of the hair. Brit. med. journ. 1880, S. 654. — *Lutz*, Aplasia pilorum intermittens. Schweiz. med. Wochenschr. 1921, S. 136; Ref. Zentralbl. f. Hautkrankh. **1**, 42. 1921. — *Mackee* und *Rosen*, Monilethrix, eine klinische und histologische Studie mit Bericht über 6 Fälle. New York. — *de Magelhaes*, Un caso de monilethrix. Rev. med. de St. Paulo 1902, Nr. 7 (Ref.). — *Riecke*, Zentralbl. f. Hautkrankh. **5**, 437. 1922. — *Rille*, Monilethrix. Dermatol. Wochenschr. 1922, S. 1203. — *Ruggles*, Über Monilethrix. Journ. of cut. a. gen. dis. 1900, S. 500. — *Schütz*, Ein Fall von Spindelhaaren. Arch. f. Dermatol. u. Syphilis **53**, 69. 1900. — *Silbley*, Monilethrix. Proc. of the roy. soc. of med. Dermatol. sect. 1920. Ref. Dermatol. Wochenschr. 1921, S. 1090; Zentralbl. f. Hautkrankh. **2**, 48. 1921. — *Tenneson*, Kératose pilaire et aplasie moniliforme des cheveux. Ann. de dermatol. et de syphiligr. 1892, S. 1146. — *Thin*, A case of cong. abnorm. in the hair-production on the scalp. Trans. intern. med. kgr. 1881, S. 190; Ref. Dermatol. Wochenschr. 1892, S. 209. — *Thin*, Ein Fall von moniliformer Haarbildung. Ann. de dermatol. et de syphiligr. 1890, S. 429. — *Vidal*, 2 Fälle von moniliformer Haarbildung. Ann. de dermatol. et de syphiligr. 1890, S. 429. — *Wise*, Monilethrix in mother and two children. Arch. of dermatol. a. syphilol. **6**, 115. 1922; Ref. Zentralbl. f. Hautkrankh. **6**, 457. 1923. — Die Moniletrichosis-Arbeiten, welche keine eigenen Fälle enthalten, wurden der Raumersparnis wegen weggelassen. Übersehen wurde der solitäre Fall von *Braendle*, Zentralbl. f. Hautkrankh. **4**, 328. 1922.

(Aus der Universitäts-Hautklinik in Göttingen [Direktor: Prof. Dr. *E. Riecke*].)

Ein Beitrag zur Kenntnis der Möllerschen Glossitis (Glossitis superficialis chronica) und ihrer Beziehungen zur perniziösen Anämie.

Von

Dr. Erich Schäfer,
1. Assistent der Klinik.

(Eingegangen am 23. Februar 1924.)

Möller beschrieb 1851 unter dem Namen „*Chronische Excoriationen der Zunge*" 6 Krankheitsfälle, bei denen neben sehr lästigem Zungenbrennen an der Oberfläche der Zunge „hochrote, scharfumschriebene Flecke mit oberflächlichem Epithelverlust ohne Ulceration oder Sekret und ohne Tendenz zur Ausbreitung nach der Fläche bestanden". Die Ätiologie erschien ihm dunkel, jedoch bezeichnete er es als kein bloß zufälliges Zusammentreffen, daß 5 von den 6 Frauen an *Botriocephalus latus* resp. *Taenien* litten.

Erst *Michelson* lenkte 1890 die Aufmerksamkeit wieder auf die fast vergessene Erkrankung, die er als *Glossitis superficialis chronica* (*Möller*) bezeichnete. Auch er fand bei 2 seiner Patienten Bandwurm resp. Botriocephalus latus. *William Hunter* fand 1909, daß sich bei der *perniciösen Anämie* immer subjektive und nach seiner Ansicht auch immer objektive, vielfach ulceröse Veränderungen an der Zungenoberfläche nachweisen lassen, die er ähnlich beschreibt wie *Möller* und *Michelson*. Auf Grund zahlreicher Untersuchungen glaubt er, die Zungenveränderungen als Teil einer chronisch rezidivierenden Infektionskrankheit des Mundes bezeichnen zu können, von deren Bakteriengiften der Magendarmkanal affiziert und die perniziöse Anämie hervorgerufen würde. Seit jener Veröffentlichung hat sich vor allem die innere Medizin mit der Zungenveränderung beschäftigt und ihr, ohne mehr an *Möller* zu denken, den Namen *Hunter*sche *Glossitis* beigelegt. Zu Unrecht, da wenigstens die Mehrzahl der deutschen Untersucher *Hunters* Befunde nicht hat bestätigen können — Ulcerationen im Sinne *Hunters* sind nie gefunden worden — und daher seine Schlußfolgerungen im Bezug auf die perniziöse Anämie nicht billigt. In der Dermatologie hat sich der Name *Möller*sche *Glossitis* dagegen noch erhalten, jedoch findet sich in der Literatur kaum einmal ein Hinweis auf die enorm wichtigen Zusammenhänge mit dem Symptomenkomplex der perniziösen Anämie. Wohl führt *Ledermann* an, daß infolge der erschwerten Nahrungsaufnahme

sekundär sich eine Anämie einstellen könne; aber aus seiner Angabe, daß meist Heilung erfolge, geht hervor, daß ihm der Zusammenhang mit der meist tötlich verlaufenden perniziösen Anämie unbekannt ist. Aus der *Arndt*schen *Klinik* wurden von *C. A. Hoffmann* und *Heyn* in der *Berliner dermatologischen Gesellschaft* mehrere Fälle von *Möller*scher *Glossitis* vorgestellt unter Hinweis auf das gleichzeitige Vorkommen der perniziösen Anämie, ebenso von *Zinsser* in der *Kölner dermatologischen Gesellschaft* anläßlich der Demonstration eines Falles von „*Hunter*scher" Glossitis. Aber sonst wird bisher die Erkrankung ohne bekannte Ätiologie als wenig bedeutungsvoll übergangen. Das ist um so erstaunlicher, als gerade der Dermatologe bei diesem Leiden häufig zuerst zu Rate gezogen wird.

Die *Symptome* der *Möller*schen *Glossitis* sind hauptsächlich subjektive: äußerst unangenehmes Brennen auf der Zunge, in manchen Fällen im ganzen Munde, das die Nahrungsaufnahme erschwert und sich beim Genuß von heißen Getränken, scharf gewürzten Speisen, harten Brotrinden, beim längeren Sprechen bis zur Unerträglichkeit steigern kann. Dem entspricht an Intensität nicht immer das objektive Bild, so daß die Kranken von ihren Ärzten oft als Hypochonder, Neurastheniker (*Greve*), ja Hysteriker (*Kron*) bezeichnet wurden. Am Zungenrücken — häufiger an der Spitze, an den Seitenrändern, weniger oft an der Wangen- und Lippenschleimhaut — sowie am weichen Gaumen und Zäpfchen findet man gegen die grau-rosarote Umgebung kontrastierende, hochrote, scharfumschriebene Flecke und Streifen von unregelmäßiger Form, in deren Bereich, soweit die hauptsächlichste Lokalisation, der Zungenrücken, in Betracht kommt, die Papillen mohnkornartig rotglänzend hervorspringen, und deren Berührung meist schmerzhaft ist; Geschmacksempfindung oft stark herabgesetzt, Appetit erhalten. Die Flecke auf der übrigen Schleimhaut des Mundes ohne Niveauunterschiede, Defekte, Belag, Infiltration. In manchen Fällen werden die Veränderungen als äußerst zahlreich und ausgedehnt, in manchen als gering und unauffällig beschrieben. Andere Untersucher fanden glatte sulzige Herde, in deren Bereich überhaupt keine Papillen zu erkennen sind. Wir werden auf den letzteren Befund noch zurückkommen. Schwellungen der Zunge oder regionäre Drüsenschwellungen werden nie erwähnt. Histologisch: Epithel meist niedrig, zeigt hier und da Verhornungsanomalien, teils überhaupt keine, teils übermäßig starke Verhornung. Konstant sind vermehrte Rundzellen hauptsächlich in der Submucosa und den unteren Schichten des Epithels. *Wallgren*, der in letzter Zeit umfassende Untersuchungen am Leichenmaterial der perniziös Anämischen angestellt und veröffentlicht hat, sah auch bei Zungen, die klinisch keine Veränderungen außer einem gewissen glatten wie polierten Aussehen aufgewiesen hatten, die eben geschilderten mikroskopischen Veränderungen,

während er bei an anderen Todesursachen Verstorbenen ein Gleiches nicht beobachten konnte. Im Gegensatz zu *Hunter* finden die deutschen Untersucher (*Michelson*, *Matthes*, *Zimmermann* u. a) ebenso wie die finnländischen (*Schauman*, *Wallgren*) im Bereiche der Zungenerkrankung weder Bakterien noch Veränderungen an den Nervenendigungen.

Differentialdiagnostische Schwierigkeiten gegenüber anderen Zungenerkrankungen bestehen klinisch eigentlich nur wenige, da schon die brennenden Schmerzen recht charakteristisch sind. Die „plaques fauchées" der Syphilis sind indolent, meist rund, papillenlos, die tertiären Formen der Glossitis induriert.

Ebenso wie die von *Brocq* und *Pautrier* beschriebene, nicht seltene mediane, rhombische Glossitis ist die Exfoliatio areata linguae (noch häufig Lingua geographica genannt) beschwerdenfrei. Ihre kreis- oder guirlandenförmigen Figuren, ihr grauweißer, leicht erhabener Rand, ihre Flüchtigkeit unterscheiden sich von der *Möller*schen Glossitis.

Neben den lokalen Symptomen haben die immer mehr oder weniger ausgesprochenen Veränderungen des Allgemeinzustandes eine große Bedeutung. Schon *Möller* hatte gefunden, daß es sich um teilweise geschwächte, anämische Patienten handele, und hatte bei den meisten beträchtliche Störungen vonseiten des Magendarmkanals feststellen können; dabei häufig auffallende Blässe mit Stich ins gelbliche, Kopfschmerzen, Schlaflosigkeit trotz stärkster Übermüdung, saures Aufstoßen, saure Flüssigkeit im Munde, sehr lange dauernde Diarrhöen häufiger als Obstipationen, so daß die überdies durch die erschwerte Nahrungsaufnahme schon reichlich entkräfteten Patienten die höchsten Grade der Erschöpfung darbieten können. *Alle diese Symptome lassen vermuten, daß es sich bei der Möller*schen *Glossitis nicht um eine Krankheit sui generis handelt, sondern daß sie entweder das Begleitsymptom oder die Folge einer inneren Störung darstellt*. Es ist das bleibende Verdienst *Möllers* und *Michelsons*, daß sie schon auf die Bandwürmer resp. Botriocephalus latus und Anämie hingewiesen hatten. Heute wissen wir, daß es sich dabei um *die progressive perniziöse Anämie* handelt. In der Tat finden sich die eben geschilderten Störungen des Allgemeinbefindens einzeln oder vereint bei allen Stadien dieses Symptomkomplexes. Über diese Krankheit geben die Monographien von *Naegeli*, *Morawitz*, *Pappenheim* ausführliche Auskunft.

Ehe wir uns nun der Frage zuwenden, ob die *Möller*sche Glossitis tatsächlich ein *konstantes Symptom der perniziösen Anämie* sei, mögen die Krankengeschichten zweier Patienten hier wiedergegeben werden, die vor einiger Zeit an der hiesigen Klinik zur Beobachtung kamen.

1. 59jähr. Stellmachermeister aus N. bei Göttingen, aus gesunder Familie, nie in seiner Jugend krank, auch nicht geschlechtskrank. 1913 zum ersten Male schwere Magen- und Darmstörungen, ununterbrochene Diarrhöen brachten ihn

sehr herunter. Von einigen Besserungen unterbrochen dauerte dieser Zustand bis 1917. Gewichtsabnahme von 90 auf 60 kg. Nach Einnehmen von durch einen Naturheilkundigen verordneten Tropfen absolutes Wohlbefinden 4 Jahre lang, vor 2 Jahren ab und zu Schwindel und Flimmern vor den Augen, Kriebeln in den Händen und Sodbrennen. Ganz ausgesprochen matt seit 1 Jahre, *seitdem auch ein sich allmählich steigerndes Brennen auf der Zunge ihm die Nahrungsaufnahme erschwert*, besonders beim Genuß von heißen Getränken, gewürzten Speisen, Brotrinde und bei längerem Sprechen. Gleichzeitig Widerwillen gegen Fleisch und alkoholische Getränke.

Status: Mittelgroßer Mann, kräftiger Knochenbau, mäßiges Fettpolster. Hautfarbe, besonders des Gesichtes, blaß, jedoch nicht auffallend krankhaft. Sichtbare Schleimhäute mäßig gut durchblutet. Innere Organe (Befund der Medizinischen Klinik): Achylia gastrica. Leber, Milz nicht vergrößert. Im Urin reichlich Indikan, kein Eiweiß, kein Zucker. Reflexe o. B. Pat. etwas unruhig, hypochondrisch. Wassermann negativ.

Zungenrücken im ganzen glatt, feucht glänzend. An der Spitze und dem vorderen Drittel desselben eine Anzahl auffallend düster roter, unregelmäßig teils rund, teils zackig begrenzter Flecke und Streifen, in deren Bereich die Papillen hypertrophisch, wie Stecknadelköpfchen hervorspringend. Dicht an der Spitze kleines perlgraues Bläschen. Die Flecken weder über das Niveau der Zungenschleimhaut erhaben noch induriert. An den Seitenflächen der Zunge, rechts neben dem Frenulum am Mundboden, an der Unterlippenschleimhaut, an der Wangenschleimhaut und in der Gegend der letzten Molaren ebenfalls zahlreiche unregelmäßig begrenzte, stärker rote Flecke von Bohnen- bis Markstückgröße. Uvula geschwollen, ebenso wie der weiche Gaumen von ähnlichen lebhaft roten Flecken und Streifen eingenommen. Bei Berührung der entzündlichen Partien der Wangenschleimhaut und besonders der Zunge Brennen. Sauer und süß nicht deutlich unterschieden.

Blutbild (Medizinische Klinik): Färbeindex 1,2; nur ganz vereinzelte Anisocytose und Poikilocytose, vereinzelte Megalocyten. Im Bild der weißen Blutkörperchen keine Veränderung, Zahl 5400.

Die Diagnose Möllersche Glossitis wird durch die festgestellte perniziöse Anämie mäßigen Grades erhärtet.

Verlauf: Fowlersche Lösung innerlich. Schon nach 3 Wochen Allgemeinbefinden bedeutend gebessert, Erscheinungen an der Zunge und an der Wangenschleimhaut größtenteils verschwunden. Zungenbrennen bestand noch.

Nach 6 Wochen keine roten Flecke mehr im Munde, dagegen die Oberfläche der Zunge in ihrem mittleren und vorderen Drittel wie poliert, papillenlos. An der Spitze, ungefähr dem vorderen Drittel, jedoch nicht ganz der früheren Ausdehnung der Flecke entsprechend, mehrere flache, glasigsulzige Erhebungen von fast ovaler, etwas unregelmäßiger Form und verschiedener Größe, die kleineren etwa erbs-, die größeren daumennagelgroß. Papillen nicht zu erkennen. Dabei noch immer leichtes, bei der Nahrungsaufnahme gesteigertes Brennen, jedoch nicht annähernd wie vorher. Nach weiteren $3^1/_2$ Wochen Zunge beinahe normal. Beschwerden fast völlig geschwunden, Brennen nur hier und da einmal. Im Blut in diesem Stadium noch erhöhter Färbeindex; Anisocytose, Poikilocytose sowie Megalocytose nicht mehr festzustellen.

2. M. R., 58jähr. Eisenbahnarbeitersfrau aus Eschwege.

Anamnese: In der Familie keine besonderen Krankheiten. Mit 30 Jahren Typhus abdominalis, an den sich Gallensteinkoliken angeschlossen haben sollen. 1904 Gallensteine operativ entfernt, von da ab völlig beschwerdefrei. Seit 1 Jahr matt, Brennen auf der Zunge. Rote Flecke und Bläschen, besonders an der

Spitze der Zunge, zunächst mit wenig Beschwerden, später aber sowohl das Essen wie das Sprechen stark behindernd. Die Behandlung bei ihrem Arzt führte zu keiner wesentlichen Besserung, weswegen sie die Poliklinik aufsuchte. Klagte über Gewichtsabnahme, ab und zu auftretendes Schwindelgefühl, nie Durchfälle, eher Neigung zu Verstopfung, Bandwürmer sah sie nie. Das Brennen an der Zunge besonders beim Essen von scharf gewürzten Speisen und Brotrinde, an heißen Getränken „verbrennt sie sich immer wieder die Zunge".

Status: Mittelgroße Frau, mäßiger Ernährungszustand; Hautfarbe, besonders des Gesichtes, auffallend blaß mit Stich ins Gelbliche, sichtbare Schleimhäute wenig gut durchblutet. Müder und gehemmter Eindruck. Über der linken Lunge vorn verschärftes Inspirium, sonst o. B. Herz, Leber und Milz o. B. Achylia gastrica (Medizinische Klinik). Urin: Urobilin, Urobilinogen ++. Reflexe o. B. Augenhintergrund o. B. Wassermann negativ. Temperatur 37°.

Sehr stark defektes Gebiß; die Zunge nicht vergrößert, feuchtglänzend, weich, nirgends infiltriert. *An der Spitze mehrere, teilweise zusammenfließende, hellrote, scharfbegrenzte, zum Teil unregelmäßig streifenförmige Flecke*, in deren Bereich die Papillen hypertrophisch. Sie setzen sich auch teilweise auf die Seitenpartien der Zunge fort, dort auch noch isolierte, glänzende, glatte rote Flecke. Nirgends Auflagerungen. Umgebung der Flecke völlig normal, insbesondere die Papillen nirgends hyper- noch atrophisch. Geschmacksempfindung erhalten, beim Berühren der Flecke leichtes Brennen. Die übrige Mundschleimhaut frei. Keine regionäre Drüsenschwellung.

Hämoglobin 75%. Erythrocyten 3 240 000. Leukocyten 4800. Färbeindex 1,1. Polynucleäre Leukocyten 62%. Lymphocyten 29%. Eosinophile 5%. Monocyten 1%. Übergangszellen 3%. Geringe Anisocytose und Poikilocytose.

Auch in diesem Falle mußte also die Diagnose auf *Möller*sche *Glossitis bei perniziöser Anämie* gestellt werden. Deshalb wurde Pat. nunmehr in die Klinik aufgenommen.

Ein aus dem seitlichen Teil der Zungenspitze exzidiertes Gewebsstückchen ergab folgendes histologische Bild:

An den Papillenspitzen Epithel meist verdünnt, nur von einer schmalen Hornschicht bedeckt; den Einsenkungen zwischen einzelnen Papillen folgend reicht die Hornschicht beträchtlich in die Tiefe. Die Papillengefäße größtenteils erweitert, strotzend mit Blut gefüllt, von reichlichen Rundzellenansammlungen umscheidet. Nur vereinzelt Leukocyten, zum größeren Teil Lymphocyten.

Von den Papillargefäßen aus in die tieferen Epithellagen reichliche Einwanderung von Rundzellen, die nach den oberen Epithelschichten mehr und mehr abnehmen und die oberste Lage gänzlich freilassen. Plasmazellen nur vereinzelt in der subpapillaren Schicht. In der Muskulatur an zwei Stellen größere Blutungsherde (artefiziell?); Mikroorganismen nicht nachweisbar, ebenso wenig Veränderungen an den Nervenendigungen.

Verlauf: Zunächst Liquor Fowleri in üblicher Weise langsam steigend intern. Lokal wurde die Zungenschleimhaut in der ersten Zeit noch mit β-Eucain gepinselt, um die Nahrungsaufnahme zu erleichtern. Nach etwa 3 Wochen zur weiteren Beobachtung und Behandlung zur Medizinischen Klinik verlegt; damals schon Besserung des Allgemeinzustandes und deutliche Rückbildung der Zungenerscheinungen zu konstatieren. Das Blutbild jedoch noch völlig unverändert. Nach ihrer Entlassung, 4 Wochen später, keine Spur von Veränderung mehr an der Zunge (mit Ausnahme der gut verheilten Exzisionsnarbe). Noch ganz geringes Brennen nur beim Genuß heißer und scharfer Nahrungsmittel, aber im ganzen wenig lästig. Im Blut wesentliche Besserung, keine Anisocytose und Poikilocytose mehr, jedoch noch erhöhter Färbeindex.

Das Wichtige an diesen Fällen ist die Tatsache, daß sie auf die perniziöse Anämie in einem Stadium hinwiesen, wo die Blutveränderungen noch keine hohen Grade erreicht hatten. Während bei dem ersten Patienten mit der starken Ausdehnung der Erscheinungen im Munde auch eine schon lebhaftere Reizung des Knochenmarks einherging (Megalocyten!), war der übrige hämatologische Befund noch keineswegs stark ausgeprägt. Bei der zweiten Patientin fehlte die Megalocytose von Anfang an, die übrigen Symptome bildeten sich in noch bedeutend schnellerem Tempo als bei dem Manne zurück. Diese bemerkenswerten Befunde bestätigen die Beobachtungen von *Schaumann*, *Zabel*, *Stern*, *Matthes* u. a., daß im Frühstadium der perniziösen Anämie häufig schon Zungenveränderungen und Zungenbrennen vorhanden sind. *Hunter* behauptet sogar, daß das Symptom des Zungenbrennens im Frühstadium obligat sei und leitet daraus, wie schon erwähnt, seine Hypothese ab, daß die Glossitis das Primäre und die Blutschädigung das Sekundäre sei („*Glossitisanämie*"). Dem gegenüber betont in erster Linie *Naegeli*, daß die Glossitis keine regelmäßige Erscheinung in den Frühstadien sei, daß man auch aus anamnestischen Angaben, wie es *Zimmermann* versucht, nicht beweisen könne, daß sie etwa ein Vorläufer der Perniciosa sei. *Naegeli* betrachtet sie als ein häufiges Zeichen der Krankheit bei vollständig ausgesprochener Knochenmarkserkrankung, ebenso erklärte sie *Matthes* nicht für obligatorisch. Ja, *Matthes* hat sogar eins ihrer hauptsächlichsten Symptome, das Zungenbrennen, bei der perniziösen Anämie oft vermißt.

Wenn danach auch die *Möller*sche Glossitis nicht als konstantes Symptom bei perniziöser Anämie gewertet werden darf, so darf doch andererseits mit Recht betont werden, daß in praxi gar nicht so selten wegen der Zungenbeschwerden ärztliche Hilfe nachgesucht wird und somit das Bild der *Möller*schen Glossitis für die richtige Erkenntnis der schweren Gesamtkrankheit von entscheidender Bedeutung sein kann.

Es erscheint mir in diesem Zusammenhang wichtig, darauf hinzuweisen, daß oft nicht scharf unterschieden wird zwischen dem Symptom des Zungen*brennens* und der nachweisbaren pathologischen Veränderung der Zunge. Öfters, besonders im Remisionsstadium, findet sich bei der Nahrungsaufnahme zwar Brennen, jedoch keinerlei klinisch nachweisbare Gewebsalteration. Unsere Beobachtung bei der beginnenden „Heilung" in beiden Fällen bestätigt dies. Andererseits sprechen zahlreiche Beobachter von einer glatten Atrophie der Zunge, kombiniert mit eigenartigen, sulzigen, flachen Auflagerungen an ihrer Oberfläche bei ebenfalls vorhandenem oder auch nicht mehr vorhandenem Brennen. Auch dieses Bild sahen wir vorübergehend beim Fall 1 unserer beiden Beobachtungen im Remissionsstadium. Und die dritte Kategorie umfaßt jene Berichte, bei denen die Beschreibung der ent-

zündlichen Veränderungen — die roten Flecke und Streifen — das Hauptmoment neben dem immer vorhandenen Brennen darstellen.

Ich halte es für berechtigt, im Gegensatz zur *floriden Möller*schen *Glossitis*, wie sie bei unseren beiden Kranken zu Beginn der Behandlung vorlag, den Begriff der *latenten Möller*schen *Glossitis* aufzustellen, die bei gleichzeitig vorhandenem Zungenbrennen entweder gar keine klinische Erscheinungen macht oder bei vorhanden gewesenem Zungenbrennen in der Remission zur glatten Atrophie mit oder ohne jene glasigen Aufschwellungen geführt hat. Ich glaube mit umso größerer Berechtigung den Begriff der *latenten Glossitis* an den Namen *Möllers* anschließen zu dürfen, weil er es war, der auch schon darauf hinwies, daß es eine permanente, beim Essen zunehmende brennende Empfindung gibt, bei der die Zunge völlig normal aussieht. Diesen Zustand schlechthin mit dem Sammelbegriff *Glossodynie* zu bezeichnen, wie es häufig geschieht, hieße den endlich gefundenen Zusammenhang der *Möller*schen Glossitis mit der perniziösen Anämie wieder zersplittern. Man mag ihn für die echte halbseitige Neuralgie der Zunge reservieren. Ihn jedoch, wie *Kron* es tut, als Teilerscheinung der Hysterie hinzustellen, ist unzutreffend. Da die Hysterie so ziemlich alle Krankheitserscheinungen nachahmen kann, dürfte sie auch einmal Zungenbrennen nachahmen. Es gibt aber genügend Möglichkeiten, dies durch ein Attribut, wie Glossodynia falsa oder hysterica, kenntlich zu machen. *Glossodynia exfoliativa* für *Möller*sche Glossitis hat sich nicht eingebürgert.

Während wir oben sahen, daß die perniziöse Anämie nicht immer von *Möller*scher Glossitis begleitet zu sein braucht, fragen wir uns nunmehr, ob nicht analoge Zungensensationen und -veränderungen, also floride oder latente *Möller*sche Glossitis, noch bei anderen Krankheiten gefunden werden. Die mit akuten Entzündungserscheinungen einhergehende Form ist bisher nur bei der perniziösen Anämie beobachtet (*Hunter*, *Sakheim*, *Zimmermann*); *Möller* selbst sah einmal Zungenbrennen ohne Veränderungen bei Magencarcinom. *Cobet* und *Morawitz* fanden glatte Atrophie der Zunge *nie* bei anderen Anämien, jedoch häufig bei Magencarcinom. Ebenso hat sie *Naegeli* bei Lebercirrhose und ulcus ventriculi gefunden.

Es kann also weder das Zungenbrennen noch die glatte Atrophie der Zunge allein als charakteristisch für die perniziöse Anämie angesehen werden. Man wird daher in Zukunft nur noch von *Möller*scher Glossitis reden können, wenn neben den geschilderten Symptomen (Zungenbrennen mit oder ohne klinische Veränderungen) die typischen perniziös anämischen Blutveränderungen nachweisbar sind. Man sollte sich auch nicht verleiten lassen, aus der Anamnese auf früher vorhanden gewesene, jetzt latente Glossitis superficialis zu schließen, in der Voraussetzung, daß gerade ein Remissionsstadium der Krankheit vorliege.

Die genaueste Beobachtung, vor allem des Blutbildes, wird immer erforderlich sein; so wird sich eine auch noch so versteckte perniziöse Anämie gegebenenfalls immer erkennen lassen.

Hier näher auf die *Therapie* einzugehen, erübrigt sich. Soweit es sich um bekannte Ursachen der Krankheit handelt, wie Botriocephalus latus, Syphilis usw., ist der Versuch, diese zu beseitigen, natürlich der einzige Weg. Er mißlingt leider häufig, so daß man neben den Ursachen wohl noch ein zweites auslösendes Moment als hinzukommend annehmen muß. Daß es sich um infektiöse Einflüsse handelt, scheint jetzt allgemein anerkannt zu werden. Welche Gifte es sind, wo sie eindringen, darauf steht die Antwort noch aus. Ich erwähne hier nur einen auch in therapeutischer Hinsicht interessanten Versuch *Seyderhelms*, der eine abnorme Durchlässigkeit der Dickdarm- und Dünndarmwand für die supponierten Gifte der Dickdarm- und Dünndarmbakterien annimmt, die bei erhaltener Funktion der Darmwand unschädlich zu sein pflegen. Gleichzeitig erscheint ihm überhaupt die vermehrte Anwesenheit von Bakterien im Dünndarm eine wesentliche Rolle beim Zustandekommen der perniziösen Anämie zu spielen. Er schaltete bei zwei schwer perniziös Anämischen das Kolon unter Anlegen eines anus praeternaturalis aus. Der Erfolg war frappant; Allgemeinbefinden und Blutbild besserten sich so, daß von einer fast völligen restitutio ad integrum auch des Blutbildes gesprochen werden konnte. Als nun der anus praeternaturalis wieder geschlossen wurde, trat wie im Experiment das alte schwere Bild der chronischen Intoxikation wieder auf. *Seyderhelm* hat in letzter Zeit durch Vermehrung solcher Versuche seiner Theorie greifbare Formen gegeben.

Ehe aber die Ätiologie der perniziösen Anämie restlos geklärt ist, wird unsere Behandlung lediglich *symptomatisch* bleiben müssen. Fast entbehrlich kann die Lokalbehandlung der Zungenaffektion erscheinen. Vor allem zu widerraten sind eingreifende Maßnahmen, wie Ätzungen oder gar die Anwendung von Röntgenstrahlen, wie sie *F. Schultze* vorgeschlagen hat. Bei besonders hochgradigen Schmerzen, die die Nahrungsaufnahme fast unmöglich machen, ist wohl einmal die Anwendung von anästhesierenden Pinselungen vor der Mahlzeit zu erwägen, doch pflegt im allgemeinen die interne oder subcutane Darreichung des Arsens in verhältnismäßig kurzer Zeit eine Hebung des Allgemeinbefindens und zugleich ein Nachlassen des Zungenbrennens sowie der akuten Entzündungserscheinungen an der Zungen- und Wangenschleimhaut zur Folge zu haben. Freilich müssen wir uns klar sein, daß die Dauer der Remission, wie wir sie durch unsere Behandlung erzielen, nicht allzulange vorhalten kann. Wenn es auch vielleicht ein zweites und drittes Mal gelingt, den immer fortschreitenden Prozeß noch einmal einzudämmen, so tritt doch allzu gewiß plötzlich der Moment ein, wo eine fulminante Wendung zum schlimmsten Stadium uns jeder Waffe beraubt.

Zusammenfassung.

1. Die *Möller*sche *Glossitis ist ein Begleitsymptom der perniziösen Anämie,* das häufig schon früh auftritt und dann als wichtiges, oft einziges Hinweissymptom gewertet werden muß.

2. *Neben der „floriden" Möller*schen *Glossitis gibt es noch eine „latente" Form.* Während die erstere aus Zungenbrennen und den bekannten klinischen Erscheinungen cirkumscripter Rötungen sich zusammensetzt, ist die letztere durch den klinischen Anblick allein nicht zu diagnostizieren. Ihr Symptom *kann* Zungenbrennen sein. Entscheidend ist der perniziösanämische Blutbefund.

3. Zungenbrennen allein oder glatte Atrophie der Zunge kommen auch bei anderen Krankheiten vor und sind daher nicht pathognomonisch für die *Möller*schen Glossitis.

4. *Die Bezeichnung Hunter*sche *Glossitis ist historisch und sachlich ungerechtfertigt.* Das Krankheitsbild ist klinisch und ätiologisch vollkommen klar von *Möller* schon 50 Jahre vor *Hunter* erkannt und beschrieben worden.

Literatur.

[1]) *Bernhard,* Neurol. Centralbl. 1890, S. 389. — [2]) *Cobet* und *Morawitz,* Zeitschr. f. angew. Anat. u. Konstitutionsl. **6**, 244. 1920. — [3]) *Greve,* Münch. med. Wochenschr. 1919, Nr. 17. — [4]) *Grünwald,* Lehmanns Handatlanten **4**, 653. 1912. — [5]) *Hack,* Monatshefte f. prakt. Dermatol. **1**, 33. — [6]) *Hecht,* Med. Klinik 1923, Nr. 17. — [7]) *Heermann,* Dtsch. zahnärztl. Wochenschr. 1908, S. 155. — [8]) *Hunter,* London 1909, Vol. I. — [9]) *Hoffmann, C. A.,* Dermatol. Zeitschr. **33**, 234. 1921. — [10]) *Joseph, M.* und *Konheim,* Dermatol. Zentralbl. 1918, S. 2. — [11]) *Kraus, Fr.,* Nothnagels spez. Pathologie und Therapie. **16**, Teil I, Abt. I, S. 338. Hölder, Wien. — [12]) *Kron,* Berlin 1907. S. 111. — [13]) *Laache,* Christiana 1883. — [14]) *Ledermann,* Handbuch der Grenzgebiete von Misch. 1922. — [15]) *Ledermann,* Dermatol. Zeitschr. **21**, H. 1. — [16]) *Matthes, M.,* Verhandl. d. dtsch. Kongr. f. inn. Med. 1913, S. 290. — [17]) *Morawitz,* Handbuch der inneren Medizin, herausg. v. Mohr und Staehelin. IV. Bd. Berlin 1912. — [18]) *Müller, H.,* Zürich 1877. — [19]) *Möller,* Göschens dtsch. Klinik **3**, 273. 1851. — [20]) *Michelson,* Berlin. klin. Wochenschr. 1890, S. 1094. — [21]) *Mikulicz* und *Kümmel,* Gustav Fischer. Jena 1922. — [22]) *Naegeli,* Leipzig 1919. — [23]) *Naegeli,* Dtsch. Arch. f. klin. Med. **124**, 221. 1918. — [24]) *Pappenheim,* in Kraus-Brugsch, spez. Therapie und Pathologie. 1920. — [25]) *Pel,* Nederlandsch tijdschr. v. geneesk. 1891. — [26]) *Preuß,* Zentralbl. f. Chirurg. 1893. — [27]) *Sakheim,* Fol. haematol. **27**, H. 3, S. 264—280. 1922. — [28]) *Schauman, O.,* Dtsch. med. Wochenschr. 1912, Nr. 26. — [29]) *Schauman, O.,* Zeitschr. f. angew. Anat. u. Konstitutionsl. **6**, 258. 1920. — [30]) *Schultze, F.,* Münch. med. Wochenschr. 1919, Nr. 31. — [31]) *Seyderhelm,* Ergebn. d. inn. Med. u. Kinderheilk. **21**, 361. 1922. — [32]) *Stern,* Dtsch. med. Wochenschr. 1914, Nr. 30, S. 1517. — [33]) *Türk, W.,* II. Teil, 2. Hälfte, 37. Vorlesung. Braumüller. Leipzig 1912. — [34]) *Wallgren,* G. Fischer. Jena 1923. — [35]) *Winternitz,* Blätter f. klin. Hydrotherapie 1891/1892. [36]) *Zabel,* Wien. klin.-therap. Wochenschr. 1913, Nr. 20, S. 18 (zitiert nach Kongreßzentralbl. **5**. 1913). — [37]) *Zimmermann,* Münch. med. Wochenschr. 1917, Nr. 18, S. 5, 577. — [38]) *Zinsser,* Dermatol. Zeitschr. **37**, 166. 1922.

(Aus der Universitäts-Hautklinik und -Poliklinik zu München [Vorstand: Prof. *Leo Ritter von Zumbusch*].)

Zur Kenntnis der Epheliden
mit Bemerkungen über Haarbleichung und Haarfarbenbestimmung.

Von
Hermann Werner Siemens.

(Eingegangen am 23. Februar 1924.)

Einleitung.

Es entspricht einem allgemeinen und schon von sehr alten Autoren hervorgehobenen Eindruck, daß die Sommersprossen in irgendwelchen bestimmten Beziehungen stehen zu den natürlichen Pigmenten der Augen, der Haare und der Haut. Besonders sollen Individuen mit blonden (z. B. *Cazenave-Schedel*, *Jadassohn*, *Darier*) und in noch höherem Grade solche mit roten Haaren (*dieselben*, ferner *Kaposi*, *Lesser*) zu Epheliden neigen; das gleiche soll der Fall sein bei Personen mit weißer und zarter (*Cazenave-Schedel*, *Kaposi*, *Lesser*), mit pigmentarmer (*Ehrmann*) bzw. mit „schöner“ (*Bateman*) Haut[1]. Eine Prüfung solcher Eindrücke durch methodische Untersuchungen scheint aber noch niemals versucht worden zu sein. Es fehlte uns daher bis jetzt jede

[1]) Die Franzosen (*Cazenave* bis *Darier*) glauben auch, daß anämische und „lymphatische“ Personen leichter Sommersprossen bekommen.

Kenntnis über die ungefähre *Größe* der Korrelation, die zwischen den Sommersprossen und den bezeichneten Pigmenten besteht, sowie auch vor allem darüber, ob die Korrelation zu den *einzelnen* Pigmenten *gleich groß* ist, oder ob wesentliche Unterschiede bestehen. Ich versuchte deshalb diese Fragen zu beantworten.

Material und Methodik.

Die Untersuchung bezieht sich auf fast 2500 Münchener Knaben und Mädchen von 6—14 Jahren, sowie auf 170 Kleinkinder (2—5 Jahre) beiderlei Geschlechts aus einigen Kindergärten. Es wurde für jedes Kind auf eigenem Zettel notiert: Alter, Geschlecht, Religion, Augen-, Haar-, Hautfarbe, Sommersprossen. Die *Sommersprossen* wurden in ein vorgedrucktes Gesichtsschema eingetragen und Menge (keine, Spuren, mittelviel, viel, sehr viel), Größe (klein, mittelgroß und groß) und Pigmentgehalt (blaß, mittel, dunkel) angegeben.

Bei der *Bestimmung der Augenfarbe* unterschieden wir: blau, graublau, grau, blaugelb, graugelb, blaubraun, graubraun, grünlich, grünbraun, braun, dunkelbraun. Der *Martin*schen Augenfarbentafel, die vielleicht noch feinere Unterscheidungen möglich machen würde, bedienten wir uns nicht, da der Wert solcher feineren Unterscheidungen für unsere Zwecke völlig problematisch ist.

Die genaue Bestimmung der *Haarfarbe* machte ungeahnte Schwierigkeiten. Von vornherein hatte ich mir zur Aufgabe gestellt, bei der Befundsaufnahme den Helligkeitsgrad des Haares von seinem Gehalt an *rotem* Pigment vollkommen getrennt zu registrieren, um zu prüfen, ob die Beziehungen der Sommersprossen zur roten Haarfarbe andere, etwa engere sind, als zu dem sonst vorhandenen Haarpigment. Bezüglich des Helligkeitsgrades bezeichneten wir als „hell" nur die sehr hellen, weißblonden und weizenblonden Haare (Nr. 18—22 der *Fischer*schen Haarfarbentafel), als „mittel" diejenigen, welche gewöhnlich hellblond genannt werden (Nr. 13—17 und Nr. 23—25), als „dunkel" alle übrigen (Nr. 1—12 und Nr. 26); die Gruppe der „dunkeln" Haare ist bei uns also relativ groß.

Neben dem Helligkeitsgrad notierten wir stets den Rotgehalt. Wir unterschieden: kein Rot, fraglich, schwacher Schimmer, deutlicher Schimmer, zum Teil rot, ausgesprochen rot. Wir begannen unsere Untersuchungen noch ohne Kenntnis der *Fischer*schen Arbeit, waren also bezüglich der Häufigkeit der einzelnen Farben, besonders der „rotfreien", ganz unbefangen. Trotzdem entging es uns natürlich nicht, daß Haare, die wirklich rotfrei zu sein scheinen (mausgrau, zum Teil wie altersgrau erscheinend), außerordentlich selten sind (0,97%). Besonders pflegen die dem Scheitel oben aufliegenden Strähnen, in noch höherem Grade die Enden der Haare (besonders bei Mädchen)

einen deutlich roten Schimmer zu besitzen. Daß die Haarenden „bleichen“, bedarf keiner Betonung. Daß diese Bleichung aber gewöhnlich (wenigstens bei uns) ganz ausgesprochen im Sinne eines *Rot*werdens erfolgt, daß also sozusagen eine „*Rotbleichung*“ vorliegt (im Gegensatz zu der „Weißbleichung“ der Altershaare), darüber konnten wir nirgends Angaben finden. Auch Herrn Prof. *Martin* war, wie er uns liebenswürdigerweise mitteilte, über dieses durch Bleichung entstehende (oder nur manifest werdende) Rot aus der Literatur nichts bekannt; doch hat er selbst bei den weiblichen Eingeborenen der Halbinsel Malakka beobachtet, daß die frei getragenen Haarenden rötlich schimmerten, während der durch ein Tuch verdeckte Teil des Kopfhaares (braun-)schwarz erschien.

Durch die „Bleichung“ jugendlicher Haare werden diese also nicht einfach heller, sondern es entstehen rote und (besonders auf dem Scheitel) *rötlich gelbe Töne.* Durch welche Außeneinflüsse diese *Rotgelbbleichung* zustandekommt, ist nicht völlig geklärt. Man hat das Licht, die Luft und auch mechanische Einflüsse dafür verantwortlich gemacht. Bei der Bleichung durch Licht, die besonders bei angefeuchteten Haaren eintreten soll, mag auch der Sauerstoff eine Rolle spielen; hierfür spricht jedenfalls die bekannte bleichende Wirkung des Wasserstoffsuperoxyds. Sicher ist auch, daß Hitze die Haare rötlich machen kann. Schon das heiße Kräuseln kann dem Haar eine rötliche Nuance verleihen; Haare von Personen, die bei Feuersbrünsten umgekommen sind, wurden zuweilen direkt rot befunden (*Minakow*). Rotwerden ist auch häufig bei alten Perrücken, schließlich bei Exhumierten. Manche Autoren glauben allerdings, daß die rote Färbung der Haare im Erdgrabe durch Ablagerung dort vorhandener Farbstoffe zustandekommen kann (*Lochte*); allgemein wird aber angegeben, daß die Haare „durch Fäulnis rötlich bis deutlich rot“, ja „fuchsig“ werden (*Kratter*). *Lochte* spricht daher geradezu von einer „Verwesungsfarbe“ des Haares. Bei dem Farbwandel sollen Humussäuren eine Rolle spielen. Schließlich hat man ein Hellerwerden der Haare beobachtet unter dem Einflusse des Schweißes (und des Scheidensekrets) (*Haberda*) und durch Entfettung (Seifenwaschung) (*Unna*).

Bei alledem dürfen wir nicht übersehen, daß die Entstehung der Rotgelbbleichung durch die Außeneinflüsse allein noch nicht genügend erklärt ist; vielmehr spielen dabei auch die Erbanlagen eine recht wesentliche Rolle. Das wird schon dadurch wahrscheinlich, daß die Rotbleichung der Haarenden auch bei gleicher Haarfarbe am Haargrund bei den einzelnen Schulmädchen sehr verschiedene Grade erreicht; ja, man findet zuweilen Kinder, bei denen Zopfenden und Haargrund im wesentlichen ganz gleich gefärbt sind, bei denen also die haarbleichenden Außenfaktoren so gut wie gar nicht anzugreifen vermögen.

Ferner zeigten mir meine Zwillingsuntersuchungen, daß bei eineiigen Zwillingen nicht nur die Farbe des Haargrundes regelmäßig genau übereinstimmt, sondern daß auch die Gelbbleichung der Scheitelsträhnen und die Rotbleichung der Zopfenden niemals wesentliche Unterschiede erkennen ließ. Bei zweieiigen Zwillingen findet man dagegen bezüglich Haargrund und Haarende außerordentliche Differenzen. Daß bei zweieiigen Zwillingen mit *gleichem* Haargrund die Rotbleichung der Enden verschieden sein kann, läßt sich danach vermuten; ein dementsprechender Fall ist mir nicht zu Gesicht gekommen, da bei solchen Zwillingen auch schon der Haar*grund* der Regel nach verschieden gefärbt ist.

Noch unsicherer als über die Ursachen (die kausale Genese) der Rotgelbbleichung sind unsere Kenntnisse über ihre formale Genese. Werden durch die bleichenden Außenfaktoren die rotfreien Pigmente stärker angegriffen als die roten, so daß diese am Haarende sichtbar werden, während sie am Haargrund durch die rotfreien Pigmente noch überdeckt sind? Oder handelt es sich einfach um eine Umwandlung der braunschwarzen Farbe der gewöhnlichen Pigmentkörnchen in Rot und Gelb? Diese Frage ist vorläufig nicht zu entscheiden; denn noch streiten die Autoren darüber, ob überhaupt die rote Haarfarbe, wie die übrige, durch das körnige Pigment (*Meirowsky*) oder durch einen eigenen gelösten Farbstoff (*Frédéric*) zustandekommt. Andere nehmen sogar an, daß das Rot gar kein eigentliches Pigment, sondern einfach die „Eigenfarbe" (*Unna*) der Hornsubstanz des Haares sei. Hierfür scheint mir die Beobachtung zu sprechen, daß bei Albinos die Haare auf der Höhe des Scheitels nicht selten rötlichgelb sind; auch hat *Minakow* angegeben, daß selbst völlig weiße Haare durch Hitze rot werden können. Es scheint also chemische Umwandlungen der Hornsubstanz zu geben, welche eine Rotfärbung bewirken. Daß aber *jede* Rotfärbung auf solchen Umsetzungen beruht, möchte ich nicht annehmen, da eine Änderung der Farbe der einzelnen Pigmentkörnchen (z. B. durch H_2O_2) doch auch sicher beobachtet ist (*Meirowsky*). Vielleicht also gibt es zwei Arten von Rotfärbung, die ganz verschiedene Ursachen haben (Hornfarbe und rote Pigmentkörnchen). Eine besondere Frage wäre noch, inwieweit der größere Fettgehalt des Haargrundes an dessen dunkleren Farbe und folglich vielleicht auch an einer Verdeckung der roten Farbtöne daselbst schuld ist.

Neben den starken Unterschieden im Rotgehalt der einzelnen Kopfhaare des gleichen Kindes bzw. der einzelnen Teile des gleichen Haares spielen sonstige Färbungsunterschiede einzelner Haarpartien auf dem Kopfe kaum eine Rolle. Von Anomalien, also von Fällen, die als pathologisch betrachtet werden können, ist natürlich abzusehen; ein solcher Fall (dunklere Haarbüschel am Haarwirbel bei zwei 10jährigen Knaben)

ist in meiner „Zwillingspathologie“ beschrieben. Selbstverständlich besteht aber eine *völlige* Gleichheit im Pigmentgehalt aller Kopfhaare nicht. *Fischer* hatte den Eindruck, daß besonders die Haare am Scheitel und an den Schläfen heller gefärbt seien als die am Hinterkopf; außer dieser Bemerkung konnte ich in der anthropologischen Literatur aber nichts auffinden. Sicher scheint mir jedoch, daß nicht nur einzelne Kopfteile etwas verschieden gefärbt sein können, sondern daß gar nicht selten auch die einzelnen Haare des gleichen Kopfteils erhebliche Unterschiede im Pigmentgehalt aufweisen. Bekanntlich sind ja die einzelnen Haare der gleichen Kopfpartie häufig in ihrer Dicke verschieden; die dickeren Haare erscheinen aber oft sehr viel dunkler als die dünneren. Besonders auffällig ist das Vorkommen einzelner dickerer und dunklerer Haare an den Schläfen (*Schriddes* „Krebshaare“). Sind infolge atrophisierender Prozesse die Haare einer ganzen Kopfpartie verdünnt, so kann dadurch die Behaarung dieser ganzen Gegend auch sehr viel heller erscheinen (nicht selten bei noch nicht völlig entwickelter Glatzenbildung).

Aber solche Erscheinungen, die zum Teil auch schon in das Gebiet der Pathologie gehören, treten neben den auffälligen, durch die Rotgelbbleichung hervorgerufenen Unterschieden ganz in den Hintergrund. Über die Größe der Farbdifferenz, die als Folge dieser Bleichungsvorgänge zwischen Haargrund, Scheitel und Zopfende in der Regel von uns angetroffen wurde, unterrichtet an einigen Beispielen Tab. 1 (die Nummern beziehen sich auf die Ziffern der *Fischer*schen Haarfarbentafel). Am auffallendsten war, daß wir eine ganze Reihe von Fällen am Haargrund als ganz rotfrei bezeichnen mußten (meist 25 oder 26), die trotzdem am Zopfende, oft auch schon auf dem Scheitel, einen roten Ton deutlich erkennen ließen. Es können also auf dem gleichen Kopfe, ja an dem gleichen Haare Farben der „grauschwarzen“ und der „gelbbraunen“ Reihe *Fischers* realisiert sein. Das steht in einem gewissen Widerspruch zu der Auffassung *Fischers*, nach der die beiden Farbreihen zwei verschiedene Rassenelemente anzeigen und folglich ihrem erblichen Wesen ganz verschiedene Dinge sein sollen. Allerdings wäre es wohl möglich, diese Schwierigkeit zu beseitigen, wenn man ausmachen wollte, daß Haare, die nur am Grunde rotfrei sind, allgemein als rothaltig zu gelten haben, *daß also die Haarfarbenbestimmung nicht ausschließlich am Haargrund vorgenommen werden darf*, sondern auch die gebleichten Enden berücksichtigen muß. Auch auf diesem Wege würde aber eine wirkliche Trennung der rothaltigen von den rotfreien Haaren nur dann möglich sein, wenn die besonders in Rußland anzutreffenden, von *Fischer* als *völlig* rotfrei betrachteten Haare auch an den Haarenden keine Spur von Rotfärbung erkennen lassen. Anthropologische Untersuchungen hierüber wären erwünscht.

Tabelle I.
Unterschiede in der Haarfarbe beim gleichen Individuum.

Kind	Haargrund	Scheitel	Zopfende
1.	3	3	1
2.	4	4	6
3.	4	8	6
4.	4	4	5
5.	4	7	5
6.	4	5	6
7.	5	5	7
8.	5	5	8
9.	6	7	9
10.	7	7	9
11.	8	8	8
12.	8	9	12
13.	8	9	11
14.	23	15	18
15.	25	15	17
16.	25	26d	8
17.	25	10	13
18.	25	10	10
19.	25d[1])	7—8	7
20.	25	26	8
21.	25d	25d	9
22.	25d	26	15
23.	26h (bzw. 22d)	25—26	17
24.	26d	26	8
25.	26	26	10
26.	26d	26	10

Infolge des Umstandes, daß bei uns die Bleichung der Haare in der geschilderten Weise mit einem Rotwerden Hand in Hand geht, erschien uns eine exakte Bestimmung der Haarfarbe von vornherein fast unmöglich. So kam uns lebhaft *Schwalbes* Ausspruch zum Bewußtsein, nach dem die Haarfarbenbestimmung „bekanntlich zu den schwierigsten Aufgaben der deskriptiven Anthropologie“ gehört. Wir verfügen zwar, seit *Fischer* seinen Haarbesen konstruierte, über ein Mittel, das allen älteren Hilfsmitteln zur Haarfarbenbestimmung außerordentlich überlegen ist. Aber die schönsten Haarproben ermöglichen uns keine genaue Farbenbestimmung, wenn wir nicht wissen, *welchen Teil des Haares wir eigentlich messen sollen.* Darüber aber konnte ich in der anthropologischen Literatur nirgends etwas finden.

Nun sind jedoch (s. einige Beispiele der Tab. 1) schon die auf der Höhe des Scheitels liegenden Strähnen meist deutlich rothaltig, wenn der Grund auch rotfrei erscheint. Legen wir den Haarbesen einfach auf den Scheitel, so erhalten wir dann eine der „gelbbraunen“ Reihe

[1]) d = dunkler (h = heller) als der Farbton der vorstehenden Nummer.

angehörige Farbe; breiten wir aber die Haare auseinander, und legen wir den Haarbesen an ihre Wurzel, so will keine einzige Farbe der Rotreihe passen, und wir *müssen* uns für 25 oder 26 entscheiden. Dieses Verhalten haben wir recht häufig angetroffen, so daß nach meiner Schätzung etwa jedes 8. Kind unter den Münchener Schulmädchen am Haargrund eine Farbe hat, die den Farben 23—26 der *Fischer*schen Tafel am nächsten steht. Relativ häufig war es eine Farbe, die mit 25 oder mit 26 im Ton übereinstimmte, aber etwas, oder auch wesentlich dunkler war.

Nachdem wir schon einen erheblichen Teil dieser Farbenbestimmungen gemacht hatten, kamen wir erst in den Besitz der *Fischer*schen Arbeit, in der er seine Haarfarbentafel beschreibt, und wir waren deshalb nicht wenig überrascht zu lesen, daß die rotfreien Farben,' welche wir bei unseren Schulkindern so häufig (wenn auch nur am Haargrund!) antrafen, Raritäten sind, die in Deutschland kaum existieren und deren Originalproben aus Rußland stammten. Um so interessanter erscheinen mir aber die von uns erhobenen Befunde für die *Methodik der Haarfarbenbestimmung*. Sie zeigen, daß die Anwendung der *Fischer*schen Tafel *noch ganz besonderer, bisher vernachlässigter Anweisungen bedarf*, da sonst verschiedene Untersucher am gleichen Material zu ganz verschiedenen Resultaten kommen können[1]).

Ich möchte hier noch dem Einwand begegnen, daß die von uns als 23, 25, 26 usw. bezeichneten Farben nicht wirklich rotfrei gewesen seien. Wie sich die Haare mikroskopisch verhalten, weiß ich freilich nicht; die Farbentafel ist aber zur makroskopischen Farbenbestimmung da, und bei den von uns als rotfrei bezeichneten Haaren paßten eben die Farben der Rotreihe absolut nicht. In einigen Fällen (z. B. Nr. 17 in Tab. 1) sah selbst das „rotfreie" 25 noch rötlich aus gegenüber dem Haar des Kindes, in anderen Fällen (z. B. Nr. 23 in Tab. 1) erschien auch 26 rötlicher als das Originalhaar. Proben der Rotreihe waren hier *unmöglich* mit dem Haar des Kindes in Deckung zu bringen.

Man möchte also fordern, daß der Haargrund von der Farbenbestimmung ausgeschlossen wird, weil man sonst Befunde bekommt, die mit denen *Fischers* in Widerspruch stehen, nämlich zahlreiche Rotfreie in der süddeutschen Bevölkerung. Bestimmt man aber die Farbe an dem leicht gebleichten Scheitelhaar, oder gar am Haarende, so mißt man eine Farbe, die zwar von erblichen Faktoren sicher in hohem Grade mitabhängig, aber doch auch erheblich durch Außeneinflüsse variabel ist. Der Wert solcher Messungen für die *Rassen*kunde ist folglich problematisch. Man muß also an verschiedenen Stellen messen. *Dadurch wird jedoch die Methode außerordentlich kompliziert.* Und auch

[1]) Fanden wir doch bei ganz unbefangener Prüfung sehr viel mehr rotfreie Haare als *Fischer* seinen eigenen Erfahrungen nach für richtig halten würde!

dann kann weder bei der Messung noch bei der Bearbeitung das subjektive Moment ausgeschaltet werden; bei der Messung nicht, weil die Mannigfaltigkeit der Haarfarbe eine so große ist, daß man nicht selten im Zweifel ist, zu welcher Nummer des Haarbesens man sich entschließen soll; bei der Bearbeitung nicht, weil wir völlig ahnungslos darüber sind, welche Farben idiotypisch und folglich dem Wesen nach zusammengehören, und wo die Grenzen derjenigen Farbengruppen sind, die ein *natürliches* System der Haarfarben als Grenzen annehmen müßte. Bei der Sonderung solcher Gruppen sind wir deshalb genötigt, mit blinder Willkür zu verfahren. So sehr ich deshalb auch die augenfälligen Vorzüge anerkenne, welche die Haarfarbentafel vor älteren Hilfsmitteln darbietet, und so sehr ich davon überzeugt bin, daß weitere Fortschritte nur auf dem von *Fischer* beschrittenen Wege erzielt werden können, so brachten mir doch meine Untersuchungen in recht eindringlicher Weise zum Bewußtsein, daß die Exaktheit, welche die Farbenbestimmung mit der Haarfarbentafel ermöglicht, wenigstens vorläufig noch zu einem großen Teil nur eine scheinbare ist.

Wir haben deshalb die systematische Anwendung der Haarfarbentafel für unnötig gehalten, und die Tafel nur in besonderen Fällen und zur Absteckung der (notwendigerweise ganz willkürlich angesetzten) Grenzwerte benutzt, wobei sie uns ausgezeichnete Dienste leistete. Um die subjektive Wertung möglichst einzuschränken, wurden alle Befunde gleichzeitig von zwei Untersuchern aufgenommen, die sich dauernd gegenseitig kontrollierten. Die ersten 300 Untersuchungsprotokolle wurden nicht mitverwendet, da erst nach einiger Übung für eine genügende Gleichmäßigkeit der Beurteilung garantiert werden konnte.

Bei der Bestimmung der *Hautfarbe* unterschieden wir neben „mittel" als „hell" bzw. „dunkel" solche Fälle, bei denen der Unterschied gegenüber dem allgemeinen Durchschnitt wirklich augenfällig war. Die Bestimmung wurde an der Innenseite des Oberarms vorgenommen. Außerdem wurde darauf geachtet, ob die Haut des Gesichtes auffallend dunkler war als jene des Oberarms, ob also starke Neigung zum „Einbräunen" bestand. In Fällen, in denen die Haut deutlich gelblich oder karminweiß erschien, wurde dieses eigens vermerkt.

Bei der Bestimmung der Hautfarbe waren die Schwierigkeiten einer exakten Beurteilung noch wesentlich größer als bei der Bestimmung der *Haarfarben*. Die *v. Luschan*sche Hautfarbentafel mag bei der Beobachtung farbiger Rassen von großem Wert sein, bei den feinen Unterschieden, die für unsere Bevölkerung in Betracht kommen, ist sie so gut wie unbrauchbar. Dazu kommt, daß der Glanz des Materials, aus dem die Tafel besteht, den Vergleich außerordentlich erschwert. Vor allem aber ist die Haut an verschiedenen Körperstellen ganz ver-

schieden gefärbt, und diese Färbung hängt in hohem Maße von Faktoren ab, die mit der eigentlichen Hautfarbe nichts zu tun haben, so von der Belichtung, die an den unbedeckten Körperteilen die Haut dunkler färbt. Dieses „Einbräunen“ geht nun durchaus nicht parallel mit dem an sich schon bestehenden Pigmentgehalt der Haut; Personen mit relativ dunkler Haut haben oft nur eine geringe Neigung einzubrennen, während bei solchen mit heller Haut diese Neigung sehr groß sein kann. Ein weiterer Faktor, der die Farbe der Haut zu verändern vermag, ist ihre Durchblutung. Diese wiederum ist an verschiedenen Körperstellen und zu verschiedenen Zeiten verschieden und von allen möglichen Außenfaktoren und vom Lebensalter abhängig. Bei Erwachsenen (gar nicht zu sprechen von Greisen) hat die Haut einen gelblichen Ton, während sie bei Schulkindern noch mehr rot ist, und diese Unterschiede sind immerhin so groß, daß es uns nicht möglich war, in zweifelhaften Fällen unsere eigene Haut (am Unterarm) als Test zu benutzen. Das Schlimmste aber ist, daß die Beurteilung der Hautfarbe auch in hohem Grade abhängig ist von der Belichtung, unter welcher die Befundsaufnahme erfolgt. So wechselt die Beurteilung danach, ob man in einem nach Norden oder in einem nach Süden gelegenen Schulzimmer untersucht, ob Regen oder Sonnenschein ist, ob Bäume vor den Fenstern stehen, die durch ihren grünlichen Reflex stören, und dergleichen mehr. Die Beurteilung der Hautfarbe bei Europäern ist deshalb weit davon entfernt, objektiv und exakt zu sein.

Die ganze Methodik der anthropologischen Farbenbestimmung ist also noch so ungenau und so wenig frei vom subjektiven Ermessen, daß sie recht bedenklich an die Methoden der sog. Konstitutionsforschung erinnert. Auch hier die Schwierigkeit in der Messung der einzelnen Symptome, und die Unmöglichkeit, bestimmte Grenzen für die verschiedenen Grundtypen anzugeben! Bei Pigmentuntersuchungen der von uns durchgeführten Art ist daher ebensowenig wie bei statistischen Untersuchungen über Konstitutionsstaten ein direkter Vergleich der von verschiedenen Untersuchern erzielten Ergebnisse möglich. Wohl aber kann man die Ergebnisse, die der gleiche Untersucher an verschiedenen Pigmentsystemen gemacht hat, miteinander vergleichen. Ob Unterschiede in der Korrelation der Sommersprossen zu den einzelnen Pigmenten bestehen, muß sich also, wenn diese Unterschiede wesentlich sind, trotz der geschilderten Mängel der Methodik feststellen lassen. Aber auch die absolute Größe der Korrelation schwankt zwar je nach der Stelle, an der man die Grenzen für die einzelnen Helligkeitsgrade festsetzt, diese Schwankungen halten sich jedoch in gewissen feststellbaren Grenzen (vgl. S. 223), und unter Berücksichtigung dieses Fehlers erhält man durch die Korrelationsberechnung schließlich auch verwertbare Anhaltspunkte für die absolute Größenklasse, innerhalb

welcher sich die Beziehungen zwischen den Pigmenten untereinander und zwischen den einzelnen Pigmenten und den Sommersprossen tatsächlich abspielen.

Ergebnisse.

Für die Bearbeitung der Ergebnisse wurden verwendet die Befunde von 2149 Kindern (1053 ♂ und 1096 ♀) im Alter von 6—14 Jahren.

1. Augenfarbe.

Die Verteilung der Augenfarbe bei den untersuchten Schulkindern ist aus Tab. 2 abzulesen. Sichere Unterschiede bei beiden Geschlechtern

Tabelle 2.

Augenfarbe	Absolut			Relativ in % der geschlechtl. Summe		
	♂	♀	Summe	♂	♀	Summe
Blau	264	297	561	25,1	27,1	26,1
Graublau	36	68	104	3,4	6,2	4,8
Grau	30	34	64	2,8	3,1	2,9
Blaugelb	144	80	224	13,7	7,3	10,4
Graugelb	46	43	89	4,4	3,9	4,1
Blaubraun	66	63	129	6,3	5,7	6,0
Graubraun	42	42	84	3,9	3,8	3,9
Grünlich	18	32	50	1,7	2,9	2,3
Grünbraun	196	190	386	18,6	17,3	17,9
Braun	178	202	380	16,9	18,4	17,7
Dunkelbraun	33	45	78	3,1	4,1	3,6
	1053	1096	2149			

sind nicht vorhanden; das bei der europäischen Bevölkerung mehrfach gefundene leichte Überwiegen der dunklen Augen beim weiblichen Geschlecht (*Lenz*) läßt sich an dem relativ kleinen Material nicht nachweisen. Auffallend ist die größere Anzahl der graublauen Augen beim weiblichen, der blaugelben beim männlichen Geschlecht.

2. Haarfarbe.

Die Verteilung der Haarfarbe geht aus Tab. 3 hervor. Unterschiede zwischen beiden Geschlechtern treten auch hier nicht sicher hervor.

Tabelle 3.

Haarfarbe	Absolut			Relativ in % der geschlechtl. Summe		
	♂	♀	Summe	♂	♀	Summe
Hell	32	23	55	3,0	2,1	2,6
Mittel	326	321	647	30,9	29,3	30,1
Dunkel	695	752	1447	66,0	68,6	67,3

Die von anderen Autoren gefundene größere Häufigkeit dunklen Haares beim weiblichen Geschlecht (*Lenz*) ist in unserem Material nur andeutungsweise vorhanden. — Faßt man die Rotkomponente in ihrer Beziehung zum Helligkeitsgrad des Haares ins Auge, so ergibt sich Tab. 4, aus

Tabelle 4. Helligkeitsgrad des Haares und rotes Haarpigment.

Haarfarbe	♂						♀					
	/	?	a	b	c	d	/	?	a	b	c	d
Hell	1	3	25	2	1	—	—	2	20	1	—	—
Mittel	4	15	264	9	6	6	4	26	262	10	11	8
Dunkel . . .	4	31	613	34	8	5	8	28	642	31	20	13
	9	49	902	65	15	13	12	66	924	42	31	21

/ = kein Rot; ? = fraglich; a = schwacher Schimmer; b = deutl. Schimmer; c = rötlich; d = rot.

der auch die Häufigkeit der einzelnen Rotgrade abzulesen ist. Ein Überwiegen der Rothaarigen unter den Knaben, wie es *Staffe* fand, konnten wir nicht feststellen. Zwischen dem Helligkeitswert des Haares und dem Rotgehalt besteht keine nachweisbare Korrelation; der Korrelationskoeffizient beträgt $0{,}005 \pm 0{,}02$.

3. *Hautfarbe.*

Über die Verteilung der Hautfarbe im einzelnen belehrt uns Tab. 5. Hervorzuheben ist noch besonders das leichte Überwiegen der Hellhäutigen beim männlichen, der Mittel- und Dunkelhäutigen beim weiblichen Geschlecht. Die Unterschiede treten hier stärker hervor als bei der Augen- und Haarfarbe. Das Vermögen einzubräunen (oder die Gelegenheit dazu!) scheint bei Knaben erheblich größer zu sein.

Tabelle 5. Hautfarbe.

Hautfarbe	Absolut			Relativ in % der geschlechtl. Summe		
	♂	♀	Summe	♂	♀	Summe
Hell	122	103	225	11,6	9,4	10,5
Mittel	608	696	1304	57,7	63,5	60,7
Mittel/Dunkel .	231	139	370	21,9	12,7	17,2
Dunkel	92	158	250	8,7	14,4	11,6
	1053	1096	2149			

Hell = Oberarm und Gesicht hell; Mittel = Oberarm mittel und Gesicht mittel; Mittel/Dunkel = Oberarm mittel und Gesicht dunkel; Dunkel = Oberarm dunkel und Gesicht mittel bis dunkel.

4. *Sommersprossen.*

Die Häufigkeit der Epheliden, ihren einzelnen Graden nach, ist aus Tab. 6 ersichtlich. Unterschiede bei beiden Geschlechtern treten nicht hervor. Die Untersuchungen wurden im Monat Juni vorgenommen.

Tabelle 6.

	Absolut			Relativ in % der geschlechtl. Summe		
	♂	♀	Summe	♂	♀	Summe
/	255	285	540	24,22	26,01	25,15
Sp.	244	220	464	23,17	20,07	21,59
(+)	261	277	538	24,79	25,27	25,03
+	193	219	412	18,33	19,98	19,17
++	83	82	165	7,88	7,48	7,67
+++	17	13	30	1,61	1,19	1,39
	1053	1096	2149			

/ = keine; Sp = Spuren; (+) = verstreut; + = mittelviel; ++ = viel; +++ = sehr viel.

Was die *Größe* der Sommersprossen anbetrifft, so hat sich gezeigt, daß am häufigsten die mittelgroßen zu finden sind: noch relativ häufig sind die kleinen, während die großen am seltensten sind. Die kleinen werden am häufigsten dort angetroffen, wo auch die *Zahl* eine geringe ist, während besonders große am häufigsten bei Kindern mit sehr vielen zu finden sind. Die Größe ist also im großen ganzen der Menge proportional. Der *Pigmentgehalt* scheint dagegen in gewissen Grenzen im umgekehrten Verhältnis zu ihrer Größe und Menge zu stehen, denn bei den Kindern mit besonders kleinen sind diese in der Regel relativ dunkel, bei Kindern mit besonders großen oft blaß.

Die am meisten bevorzugte *Lokalisation* bildet der Nasenrücken mit den angrenzenden Partien der Wangen. Ist das Ausbreitungsgebiet größer, so ist das nächste befallene Gebiet die Stirne, es folgen Schläfen, Wangen und Oberlippe, erst zuletzt wird auch das Kinn mit einbezogen. Man kann als Regel angeben, daß in dem neu hinzutretenden Gebiet (entsprechend der angegebenen Reihenfolge) die Menge und meist auch die Größe der Epheliden geringer ist als in dem vorhergehenden. Recht selten — nur bei sehr großen Mengen im Gesicht — sind sie auch im Nacken (61 Fälle), im Nacken und an den Händen bzw. Unterarmen (102 Fälle), ausnahmsweise nur an den Händen bei nichtbehaftetem Nacken (2 Fälle) anzutreffen. Bei 2 Knaben, die besonders zahlreiche und große Epheliden hatten, war auch die Haut des behaarten Kopfes mit befallen.

Um ein Urteil darüber zu gewinnen, in welchem Alter die Sommersprossen erstmalig auftreten, untersuchten wir auch 170 Kinder von 2—5 Jahren. Es stellte sich dabei heraus, daß die in den dermatologischen Lehrbüchern gebräuchlichen Angaben über das *erste Auftreten* der Sommersprossen einer Revision bedürfen. Anscheinend stützt sich die herrschende Ansicht auf die Angaben von *Hebra* und *Kaposi*, nach denen die Epheliden bei Kindern unter 6 Jahren nicht vorkommen, sondern erst im 6. bis 8. Lebensjahre erscheinen. Hierin erblicken

manche Autoren sogar einen „Gegensatz zu den Linsenmälern" (*Jarisch*), die bereits „innerhalb des 2. bis 6. Lebensjahres" (*Kaposi*) auftreten sollen. Den genannten Autoren schließen sich bezüglich des Auftretens der Epheliden nach dem 6. Lebensjahr auch die neueren Dermatologen an (z. B. *Lesser* in Ziemssens Handbuch, *Jarisch*, *Tomasczewski* in Rieckes Lehrbuch). Wir fanden jedoch bei 5jährigen Kindern bereits die Hälfte, bei 4jährigen ein Drittel und auch bei 3jährigen schon ein Viertel der Kinder behaftet; über die Befunde im einzelnen informiert Tab. 7. Allerdings haben wir die

Tabelle 7.

Sommersprossen	♂ und ♀			
	2 Jahre	3 Jahre	4 Jahre	5 Jahre
/	20	21	32	26
Sp	1	5	11	13
(+)	—	2	3	10
+	—	1	1	4
++	—	—	—	—
+++	—	—	—	—
	21	29	47	53

stärkeren Grade bei den Kleinkindern nicht angetroffen. Das jüngste Kind mit beginnender Sommersprossenbildung war ein 25 Monate altes Mädchen.

5. *Beziehungen zwischen Augen- und Haarfarbe.*

Daß zwischen den Pigmenten von Augen, Haar und Haut (empirische) Beziehungen bestehen, ist schon lange bekannt. *Ammon* fand sie bei seinen Untersuchungen an Wehrpflichtigen in Baden deutlich ausgeprägt. Auch andere (z. B. *Retzius-Fürst*, *Staffe*) machten entsprechende Beobachtungen, während *E. Fischer* bei den von ihm untersuchten Buren-Hottentotten-Mischlingen nur ganz geringe Wechselbeziehungen fand.

Wie sich in unserm Material die Beziehungen zwischen Augen- und Haarfarbe verhalten, ergibt sich aus der von uns darüber aufgestellten Tabelle, die jedoch, wie auch die übrigen Korrelationstabellen, der hohen Kosten wegen nicht mit publiziert werden konnte[1]). In dieser Tabelle fällt von vornherein auf, daß bei den dunklen Augen die hellen Haare fast vollständig fehlen, während die dunklen absolut und prozentual sehr viel stärker vertreten sind als die mittleren. Die hellen Haare sind zwar absolut den dunklen und mittleren gegenüber auch bei den hellen Augen in der Minderzahl, doch verteilt sich die weitaus

[1]) Sie sind wiedergegeben in der (ungedruckten) Dissertation von *Hans Thamer*, Über Korrelation zwischen Augenfarbe, Haarfarbe, Hautfarbe und Sommersprossen. München 1923.

größte Zahl aller hellen Haare auf die hellen und zwar besonders auf die blauen Augen.

Um diesen Zusammenhang zwischen Augen- und Haarfarbe rechnerisch darzustellen, bedienten wir uns des *Bravais-Pearson*schen Korrelationskoeffizienten. Die Korrelation ist vollkommen, wenn der gefundene Korrelationskoeffizient $k = +1$ ist. Beide Merkmale variieren dann absolut abhängig voneinander. Ist $k = -1$, dann variieren die beiden Merkmale zwar auch abhängig voneinander, jedoch im entgegengesetzten Sinne. Der Grad des Zusammenhangs ist um so geringer, je mehr sich k dem Nullwert nähert.

Ermitteln wir nun mit Hilfe der *Bravais-Pearson*schen Formel nach der erwähnten Korrelationstabelle die Korrelation zwischen Augen- und Haarfarbe, so erhalten wir einen Koeffizienten von $+ 0{,}38 \mp 0{,}018$. Bei der außerordentlich zeitraubenden Ausrechnung der Korrelationskoeffizienten sowie bei der Durchführung der Untersuchungen unterstützte mich Herr Dr. *Hans Thamer*, dem ich auch an dieser Stelle für seine wertvolle Mitarbeit danken möchte.

Bei der großen Zahl der untersuchten Kinder ist der mittlere Fehler der kleinen Zahl sehr gering. Man darf sich aber dadurch nicht über die wahre Bedeutung der gefundenen Koeffizienten täuschen lassen. Ich sagte schon, daß die Grenzen der einzelnen Pigmentierungsgrade notwendig willkürlich sein müssen; von der Stelle, an der man diese Grenze ansetzt, hängt aber das Ergebnis *zum Teil* ab. Um uns ein Urteil zu verschaffen über die Größe der Schwankungen, die im vorliegenden Fall durch verschiedene Wahl der Grenzen eintreten können, haben wir Korrelationstabellen aufgestellt, in denen wir (der Einfachheit halber) nur zwei Pigmentierungsgrade der Augen und Haare unterschieden (hell und dunkel), die Grenze dieser beiden Grade an verschiedener Stelle ansetzten und dann den Korrelationskoeffizienten immer wieder für das gleiche Material berechneten. Zählten wir nun die blauen, graublauen, grauen, blaugelben und graugelben Augen als hell, die übrigen als dunkel, und unter den Haaren $h + m$ als hell, d als dunkel, so erhielten wir als Korrelationskoeffizienten $k = + 0{,}27 \mp 0{,}02$. Rechneten wir dagegen nur die braunen und dunkelbraunen Augen als dunkel, die übrigen als hell (und die Haare wie im vorigen Exempel), so sank der Wert von k auf $0{,}21 \mp 0{,}02$. Zählten wir die grünbraunen Augen noch zu den dunkeln und ließen wir sonst alles wie zuvor, so erhielten wir dagegen $k = 0{,}30 \mp 0{,}019$. Wenn also auch der Korrelationskoeffizient wohl der sicherste Weg ist, um uns ein zahlenmäßig bestimmtes Urteil über die Größe der Beziehungen zwischen den untersuchten Pigmenten zu bilden, so müssen wir uns doch der Unvollkommenheiten dieser Methode bewußt werden, um so mehr, weil eine vollkommenere bislang nicht existiert. Der von uns

gefundene Korrelationskoeffizient von 0,38 steht deshalb auch nicht in einem notwendigen Widerspruch zu dem von 0,21, welchen *Retzius-Fürst* an 45 000 schwedischen Rekruten berechneten. Sehr gut paßt er zu dem von *Staffe* (an Schulkindern des Kuhländchens) 0,33 bzw. 0,39. Auf alle Fälle ergibt sich aus dem von uns gefundenen Koeffizienten die Gewißheit, daß zwischen Augen- und Haarfarbe in unserm Material eine Korrelation *besteht*, und daß diese eine mittlere Größe besitzt.

6. *Beziehungen zwischen Augen- und Hautfarbe.*

Auch für die Augen- und Hautfarbe lassen sich aus der (nicht mit publizierten) Korrelationstabelle gegenseitige Beziehungen ziemlich gut ablesen. Der Korrelationskoeffizient beträgt hier $+ 0,24 \mp 0,02$. Die Korrelation ist gleichsinnig. Kinder mit hellen Augen besitzen meist auch eine helle Haut, Kinder mit dunkeln Augen verhältnismäßig oft eine dunkle.

In besonderer Beziehung zu den dunkeln Augen scheint die gelbliche Hautfarbe zu stehen; jedenfalls sind die blauen Augen im Verhältnis zu ihrer allgemeinen Häufigkeit (vgl. Tab. 2) bei den Kindern mit gelblicher Haut nur sehr spärlich vertreten. Bei carminweißer Haut fanden wir dagegen keine Augenfarbe im Verhältnis zu ihrer allgemeinen Häufigkeit merklich bevorzugt, außer in geringem Maße die blaue.

7. *Beziehungen zwischen Haar- und Hautfarbe.*

Auch zwischen Haar- und Hautfarbe lassen sich, wie die von uns angelegte Korrelationstabelle ausweist, wechselseitige Beziehungen feststellen. Bemerkenswert erscheint, daß wir keinen Fall von hellen Haaren mit dunkler Haut gefunden haben, während dunkle Haare mit heller Haut durchaus nicht selten sind (59 ♂ und 54 ♀). Die Kinder, welche leicht „einbräunen“, stehen den dunkelhäutigen näher als den mittelhäutigen, d. h. sie haben relativ häufig dunkle Haare. Der Korrelationskoeffizient beträgt $+ 0,22 \mp 0,019$.

Bei gelblicher Haut scheint das dunkle Haar etwas bevorzugt, während bei karminweißer die Häufigkeit der dunkeln Haarfarben ihrer allgemeinen Häufigkeit im großen ganzen entsprach.

8. *Beziehungen zwischen Sommersprossen und Augenfarbe.*

Die für die Beziehungen zwischen Sommersprossen und Augenfarbe aufgestellte Korrelationstabelle zeigt deutlich, daß mit zunehmendem Pigmentgehalt der Augen die Sommersprossen abnehmen. Die gegenseitige Bedingtheit der Pigmente ist hier also nicht gleichsinnig. Der Korrelationskoeffizient wird infolgedessen negativ; er beträgt $- 0,14 \mp 0,021$. Zwischen Sommersprossen und Augenfarbe besteht also gleichfalls eine Korrelation, jedoch nur recht mäßigen Grades

9. Beziehungen zwischen Sommersprossen und Haarfarbe.

Ein ganz anderes Bild als die bisherigen Korrelationstabellen ergibt die Tabelle, welche die Beziehungen zwischen Sommersprossen und Haarfarbe (ohne Rotkomponente) betrifft. Wir finden hier eine ganz gleichmäßige, der allgemeinen Häufigkeit der einzelnen Haarfarben und der Sommersprossen entsprechende Verteilung. Der Korrelationskoeffizient ist daher praktisch gleich 0, nämlich $+ 0{,}0003 \mp 0{,}21$; er wird von seinem mittleren Fehler bedeutend übertroffen. Machen wir — wie oben — die Probe mit anderen Berechnungsarten des Koeffizienten, so erhalten wir trotzdem niemals eine sichere Korrelation. Zählen wir z. B. die hellen und die mittleren Haare als „hell", die dunkeln als „nicht hell", und bezeichnen wir die Sommersprossenfreien als nicht behaftet, alle übrigen (Sp, (+), +, ++, +++) als behaftet, so erhalten wir einen Korrelationskoeffizienten von $+ 0{,}02 \mp 0{,}02$. Setzen wir nur die Extreme (helle Haare und dunkle Haare, Sommersprossenfreie und +++-Behaftete) in Beziehung zueinander, so beträgt der Korrelationskoeffizient $0{,}045 \mp 0{,}05$.

Auf Grund dieser Befunde läßt sich freilich nach dem, was über die Methodik gesagt wurde, nicht sicher ausschließen, daß trotz des negativen Ergebnisses noch eine gewisse Korrelation zwischen Sommersprossen und Haarfarbe besteht; infolge der ganz allgemeinen Verknüpfung, welche alle untersuchten Pigmente untereinander zu verbinden scheint, darf man sogar vermuten, daß derartige Beziehungen tatsächlich existieren. Unsere Befunde zeigen aber, daß eine solche Korrelation, wenn sie besteht, ganz außerordentlich gering ist, und vor allem sehr viel geringer als die Korrelationen zwischen den Sommersprossen und den Pigmenten der anderen Systeme.

Um so notwendiger erscheint es, die Beziehungen der Sommersprossen zur Rotkomponente des Haares (getrennt vom Helligkeitsgrad) zu untersuchen. Die hierüber Aufschluß gebende Tabelle läßt nun interessanterweise schon auf den ersten Blick eine ganz zweifellose Korrelation erkennen. Stark rothaarige Individuen ohne Sommersprossen und stark sommersprossige Individuen mit rotfreien Haaren kommen darin nicht vor. Der Korrelationskoeffizient beträgt $+ 0{,}29 \mp 0{,}02$. Die oft behaupteten Beziehungen der Epheliden zu „blonden" (= hellen) Haaren konnten wir also an unserem Material nicht feststellen. Die Beziehungen richten sich allein auf die Rotkomponente, der Helligkeitswert des Haares als solcher erscheint daneben belanglos.

10. Beziehungen zwischen Sommersprossen und Hautfarbe.

Nächst der Helligkeit und dem Rotgehalt der Haare hat man immer der Helligkeit der Haut eine Bedeutung für das Auftreten der Sommer-

sprossen zugesprochen. Diese Ansicht wird durch unsere hierüber aufgestellte Korrelationstabelle bestätigt. Die Tabelle läßt ohne weiteres erkennen, daß die Sommersprossen mit der Verdunkelung der Haut ab- und mit ihrer Aufhellung zunehmen. Der Korrelationskoeffizient ist hier besonders hoch; er beträgt — 0,37 ∓ 0,018. Die Beziehungen der Epheliden zum Pigmentgehalt ihres Mutterbodens scheinen also ihre Beziehungen zu den Pigmenten der anderen Systeme noch zu übertreffen. Natürlich ist auch hier die Korrelation keine gleichsinnige.

Bemerkenswert ist das Verhalten der Kinder mit gelblicher (4,9% ♂, 6,1% ♀) und der mit carminweißer = gelbfreier (3,8% ♂, 2,8% ♀) Haut zu den Sommersprossen. Unter den Sommersprossenfreien (25,2%) fanden wir 9,8% gelblich, unter den Sommersprossenträgern nur 4,1%, und zwar hier ausschließlich unter den leichteren Graden (Sp, (+), +). Die schwereren Grade der Sommersprossigkeit waren in unserem Material niemals mit gelblicher Haut vergesellschaftet. Bei den Carminweißen lagen jedoch die Verhältnisse gerade umgekehrt. Die Kinder, welche keine Sommersprossen oder nur Spuren aufwiesen, hatten niemals carminweiße Haut; bei den anderen Graden der Sommersprossigkeit nahmen mit der Zunahme der Epheliden auch die Kinder mit carminweißer Haut zu. So waren unter den Kindern mit (+) Sommersprossen 0,55%, unter denen mit + 4,6%, unter denen mit ++ schon 21,8% und unter denen mit +++ gar 40% carminweiße.

Interessant ist auch das Verhalten derjenigen Kinder, deren Hautfarbe im Gesicht und an der Innenseite des Oberarms besonders stark differierte, die also bei relativ heller Hautfarbe eine besonders starke Neigung zum Einbräunen zeigten. Bezüglich der Behaftung mit Sommersprossen stehen diese Kinder jenen mit dunkler Haut viel näher als jenen mit mittlerer Hautfarbe. Man kann sagen, daß bei gleichem Pigmentgehalt der bedeckten Haut diejenigen Individuen, welche leicht einbrennen, weniger zu Sommersprossen neigen als die, welche eine geringere Neigung dazu besitzen.

Übersicht über die ermittelten Korrelationskoeffizienten.

Die gegenseitigen Beziehungen der untersuchten Pigmente untereinander sowie dieser Pigmente zu den Sommersprossen ergeben sich aus folgender Zusammenstellung:

Korrelation zwischen Augen- und Haarfarbe	+ 0,38 ∓ 0,02
Korrelation zwischen Augen- und Hautfarbe	+ 0,24 ∓ 0,02
Korrelation zwischen Haar- und Hautfarbe	+ 0,22 ∓ 0,02
Korrelation zwischen Sommersprossen und Augenfarbe	— 0,14 ∓ 0,02
Korrelation zwischen Sommersprossen und Haarfarbe	∓ 0,00 ∓ 0,02
Korrelation zwischen Sommersprossen und Rotgehalt der Haare	+ 0,29 ∓ 0,02
Korrelation zwischen Sommersprossen und Hautfarbe	— 0,37 ∓ 0,02

In unserem Material bestehen also deutliche Korrelationen zwischen Sommersprossen und Hautfarbe und zwischen Sommersprossen und rotem Haarpigment. Zwischen Sommersprossen und Augenfarbe ist die Korrelation merklich geringer; zwischen Sommersprossen und grauem (schwarzem) Haarpigment ließ sich keine Korrelation feststellen.

Literatur.

Ammon, Die natürliche Auslese beim Menschen. Jena 1893. — *Bauer, J.*, Vorlesungen über allgemeine Konstitutions- und Vererbungslehre. Berlin 1921. — *Fischer, E.*, Die Bestimmung der menschlichen Haarfarben. Anthropol. Korresp.-Blatt **38**, Nr. 9/12. 1907. — *Fischer, E.*, Die Rehobother Bastards und das Bastardierungsproblem beim Menschen. Jena 1913. — *Frédéric*, Beiträge zur Frage des Albinismus. Zeitschr. f. Morphol. u. Anthropol. **10**, 216. 1907. — *Haberda*, v. Hofmanns Lehrbuch der gerichtlichen Medizin. Berlin-Wien 1923. — *Kratter*, Lehrbuch der gerichtlichen Medizin. Stuttgart 1921. — *Lenz*, Über die krankhaften Erbanlagen des Mannes usw. Jena 1912. — *Lenz*, Über geschlechtsgebundene Erbanlagen für Augenfarbe. Arch. f. Rassen- u. Gesellschaftsbiol. **13**, 298. 1921. — *Lochte*, Gerichtsärztliche und polizeiärztliche Technik. Wiesbaden 1914. — *Meirowsky*, Enthält das Haar einen gelösten Farbstoff? Arch. f. Dermatol. u. Syphilis **113**, 749. 1912. — *Minakow*, Über die Veränderung der Haare durch Hitze. Vierteljahrsschr. f. gerichtl. Med. **6**, Suppl., S. 105. 1893. — *Retzius-Fürst*, zitiert nach J. Bauer. — *Schridde*, Krebshaare. Münch. med. Wochenschr. 1922, S. 1565. — *Schwalbe*, Die Hautfarbe des Menschen. Mitt. d. Anthropol. Ges. Wien, III. F. **4**, 331. 1904. — *Siemens*, Die Zwillingspathologie. Ihre Bedeutung, ihre Methodik, ihre bisherigen Ergebnisse. Berlin 1924. — *Staffe*, Untersuchungen über die Augen- und Haarfarbe der Schulkinder des Kuhländchens. Arch. f. Rassen- u. Gesellschaftsbiol. **14**, 305. 1923. — *Unna*, Entwicklungsgeschichte und Anatomie. In Ziemssens Handbuch der Hautkrankheiten. Leipzig 1883.

(Aus der Universitäts-Hautklinik zu Breslau [Direktor: Geheimrat Prof. *Jadassohn*].)

Ein Fall von Pseudoxanthoma elasticum.

Von

Dr. Walter Freudenthal,

Assistenzarzt der Klinik.

(Eingegangen am 23. Februar 1924.)

Bei einem auffallend blassen, zarten 12jähr. Knaben besteht neben einem leichten Lichen Vidal eine Hautanomalie, die so unscheinbar ist, daß sie von den — nicht consanguinen — Eltern (Mutter ohne Erscheinungen) bisher gar nicht und von uns erst bei eingehender Inspektion bemerkt wurde.

An der Vorder- und Außenseite der unteren Hälfte beider Oberschenkel findet sich eine mäßige Anzahl linsengroßer, ovaler, ganz flacher Efflorescenzen, die einige 1—3 cm lange transversale Streifen bilden; man kann sie beim Herüberstreichen gerade noch als Resistenz wahrnehmen. In der unteren Hälfte des Bezirks, über den Knien, befinden sich einige ganz ähnlich verlaufende, ein wenig breitere und längere Streifen ohne nachweisbare Erhebung oder Resistenz von bläulich-roter Farbe, während die Knötchen blaßgelb sind. Die verschiedenen Veränderungen sind nicht scharf voneinander getrennt, sondern gehen ineinander über, dadurch entstehen auch Mischfarben. Das Aussehen ist abhängig von der jeweiligen Durchblutung der Haut. Je blasser die Haut ist, um so mehr treten Knötchen und Streifen — die dann ebenfalls eine gelbliche Beifärbung annehmen, hervor. Ist die Haut hyperämisch, so sind die Streifen fast gar nicht, die Knötchen nur noch mit Mühe wahrzunehmen.

Die Symmetrie der Affektion, die weißlich-gelbliche Farbe der Knötchen und Streifen veranlaßten *Jadassohn* die histologisch bestätigte Wahrscheinlichkeitsdiagnose eines Pseudoxanthoma elasticum zu stellen.

Histologischer Befund: In den mittleren Partien der Schnitte eines excidierten Knötchens befindet sich in den mittleren Schichten der Cutis ein länglicher und mit der Längsachse parallel zur Hautoberfläche gerichteter, anscheinend um ein längsgetroffenes Lymphgefäß angeordneter Herd, von dem aus ein schmalerer Streifen schräg hinauf bis in den Papillarkörper zieht, bei Orcein-polychr. Methylenblau-Färbung im ganzen etwas heller als die Umgebung. In diesem Herde setzt sich das Netz der elastischen Fasern nicht fort, die Fasern laufen regellos durcheinander, sind vermehrt, dabei aber wesentlich feiner als die umliegenden. Bei starker Vergrößerung erscheinen sie vielfach als in feine Krümel zerfallen. Bei Methylgrün-Pyronin-Färbung glaubt man eine geringe Vermehrung an jungen Bindegewebszellen mit langgestrecktem Protoplasmaleib feststellen zu können. Eine Vorfärbung mit Orcein deckt keine Zusammenhänge zwischen diesen Zellen und den elastischen Fasern auf. Färbungen mit polychr. Methylenblau-Orange-Tannin und nach van Gieson zeigen keinen neuen pathologischen Befund.

Der Fall ist geeignet, unsere Kenntnisse dieser seltenen Affektion in mancher Hinsicht zu ergänzen. Er gehört — nach der *Arzt-Friedmann*schen Einteilung — zu den atypischen Fällen. Die Lokalisation betrifft nicht die Beugefalten, sondern die Streckseiten, ist aber symmetrisch an bedeckten Körperstellen. Durch seine klinische Ähnlichkeit mit dem *Dübendorfer*schen Falle wird des letzteren anfänglich angezweifelte Diagnose wohl bestätigt. Das mehr oder weniger vollständige Verschwinden der gelben Eigenfarbe in diesen beiden Fällen bei Hyperämie rührt gewiß daher, daß die an sich sehr unbedeutende Verfärbung von der Blutfarbe des hyperämischen Papillarkörpers überdeckt wird[1]).

Bei meinem und einer ganzen Anzahl anderer Fälle (*Darier*, *Werther*, *Kingsbury* und *Heymann* u. m.) besteht stellenweise außerdem eine blaurötliche Verfärbung an den Efflorescenzen, die an die blaurötliche Farbe bei frischen Striae distensae erinnert, und die von einigen Autoren als Ausdruck und Beweis der entzündlichen Genese der Striae angeführt worden ist. Von der Mehrzahl der Autoren jedoch — und ich möchte mich diesen anschließen — wird die Verfärbung lediglich als Zeichen einer gewissen Abflußbehinderung aus den Capillaren angesehen. Auch beim Pseudoxanthom (das wohl kaum ein Entzündungsprodukt ist) halte ich diese blaurote Verfärbung für den Ausdruck einer geringen venösen Stauung im Papillarkörper.

Das eigentümliche Bild des die Efflorescenzen umgebenden *Netzwerks* (mitunter aus leicht atrophischer Haut und von Teleangiektasien durchzogen) scheint mir, gegenüber *Kaufmann-Wolff* und *Heinrichsdorff*, zwar nicht schlechthin typisch für das Pseudoxanthom zu sein, wohl aber glaube ich, daß es sich als Folgezustand dauernder venöser Hyperämie im Papillarkörper bei älteren Fällen entwickeln kann.

Bei meinem Falle möchte ich noch die Geringfügigkeit der histologischen Veränderungen betonen, die sich dennoch klinisch bemerkbar macht.

Literatur.

Kaufmann-Wolff †, *Marie* und *Adele Heinrichsdorff*, Dermatol. Zeitschr. **37**, 193. 1922 (Lit.). — *Kißmayer* and *With*, Brit. journ. of dermatol. **34**, 221. 1922. — *Throne* and *Goodmann*, Arch. of dermatol. a. syphilol. 4, 419. 1921. — *Kingsbury* and *Heymann*, Journ. of cut. dis. **34**, 377. 1916; ref. nach *Throne* and *Goodmann*.

[1]) Umgekehrt geben eigentümlicherweise *Kißmayer* und *With* bei zweien ihrer Fälle an, daß gerade auf hyperämischer Haut die Efflorescenzen besonders gut, sonst aber nur schwer sichtbar waren.

Beitrag zur Frage der Psoriasis arthropathica.

Von

Dr. Carl Schumacher und Dr. Siegismund Lauter.

(Aus der Dermatologischen Universitätsklinik und Poliklinik München [Direktor: Prof. Dr. *Leo Ritter von Zumbusch*] und aus der II. Medizinischen Universitätsklinik München [Direktor: Geh. Rat Prof. Dr. *F. von Müller*].)

(Eingegangen am 23. Februar 1924.)

In der letzten Zeit ist dem Stoffwechsel bei Psoriasis vulgaris wiederholt Beachtung geschenkt worden, *Schamberg-Ringer-Raizis-Kolmer*, *Jadassohn*, *Jamieson*, *Pick*, *Pulay*, doch liegen gerade bei der interessanten Arthritis psoriatica nur sehr wenige diesbezügliche Untersuchungen vor, *Buschke-Matthisohn*, *Ullmann*. Im folgenden seien daher zwei Fälle mitgeteilt, von denen uns der eine und ein weiterer auch noch Gelegenheit bieten, über unsere Erfahrungen mit der Emetinbehandlung bei diesem Krankheitsbilde kurz zu berichten, da hierüber unseres Wissens noch nichts niedergelegt sein dürfte.

Fall 1. 38jähr. Studienrat. Familienanamnese: Psoriasis, Ekzeme, Gelenkerkrankung, Fettsucht, Asthma, Diabetes, Nervenleiden negativ. Pat. selbst vordem nie ernstlich krank. Insbesondere nie geschlechtskrank. Vor 16 Jahren erstmalig Schuppenflechte. In den folgenden Jahren mehrmals neue jedoch stets gutartige Ausbrüche. Vor 9 Jahren zum ersten Male schmerzhafte Schwellung der Fußknöchel, gleichzeitig starke Psoriasis. Haut wie Gelenkerscheinungen bessern sich fast gleichzeitig, jedoch Psoriasis seitdem nie mehr ganz verschwunden. In der Folgezeit in Zwischenräumen von 1—2 Jahren 5 mal Gelenkattacken, stets zugleich mit starken Hauterscheinungen. Die letzte, bis jetzt schwerste, führte Pat. in die Klinik.

Befund: Mittelgroß, befriedigender Ernährungszustand. Innere Organe, insbesondere Herz- und Nervensystem, Genitaltrakt o. B. Go auch nach Provokation nicht nachweisbar. WaR. negativ. Urin, Blutbild o. B.

Haut: ca. die Hälfte der ganzen Körperoberfläche von regellos ausgebreiteter, vielfach zu großen Scheiben konfluierender Psoriasis bedeckt. Auch Handflächen und Fußsohlen stark befallen. Sämtliche Finger- und Zehennägel mit Grübchen und Riffen bedeckt, starke subunguale Hyperkeratose. Namentlich in Achselhöhlen, Inguinalgegend und Bauchfalten starkes Nässen der Plaques. Probeexcision abgelehnt.

Gelenke: Besonders stark erkrankt sämtliche Gelenke der linken oberen Extremität, an der rechten nur geringere Veränderungen an Schulter, Hand und einzelnen Fingergelenken. Außerdem befallen in geringem Maße Hals und obere Brustwirbel, ferner beide Knie, Knöchel und fast sämtliche Zehengelenke. Die erkrankten Gelenke schmerzhaft, zum Teil gerötet, zeigen mehr oder minder starke Schwellung und Funktionsbehinderung.

Stoffwechselversuch siehe unten.

Decursus: Temp. nur zeitweilig subfebril. Natr. salicyl., Atophan wirkungslos. Auch Psoriasis gegen Therapie refraktär. Daraufhin salzsaures Emetin (Merck) in wässeriger Lösung subcutan und zwar: am 2. VIII. 0,025; 4. VIII. 0,05; 12. VIII. 20. VIII. und 28. VIII. je 0,1. Bereits nach 2 Tagen stärkste Reaktion sämtlicher erkrankten Gelenke, kurz darauf auch der Psor. An den Injektionsstellen entwickelt sich Psor. fact. Die Schuppenflechte breitet sich rapid aus, gleichzeitig erkranken bis jetzt scheinbar noch gesunde Gelenke. Es kommt zu schwerster fast 2 Monate dauernder Dermatitis. Auch dann Psoriasis nur wenig gebessert, Zustand der Gelenke ebenfalls schlecht. 3 Wochen später wünscht Pat. Entlassung, Psor. besteht fort, Gelenke schlecht.

Röntgenbefund (Dr. *Hammer*, Röntgenabt. Krankenh. l. d. I.): Mehr minder hochgradige Knochenatrophie der Gelenkenden, die Knochenbälkchen treten deutlich hervor. Daneben geringe Knochenwucherung. Gelenkspalten teilweise verwaschen, einzelne kaum mehr kenntlich.

Fall 2. 60jähr. Zugeherin. Familienanamnese: Gelenkleiden, Hauterkrankungen, Fettsucht, Diabetes, Nervenleiden negativ. Pat selbst früher Masern und Diphtherie. Nie geschlechtskrank. Nach Eintritt der Menopause erster Psoriasis-Ausbruch, in den folgenden Jahren sich mehrfach wiederholend, jedoch erst nach Hinzutritt der Gelenkerscheinungen therapeutisch schwerer beeinflußbar. Im weiteren Verlaufe mehrere Gelenkattacken, gleichzeitig stets starke Psoriasis. Wegen heftiger Gelenkbeschwerden und starker Schuppenflechte Aufnahme.

Befund: Mittelgroß, guter Ernährungszustand. Innere Organe, Genitale o. B. Go auch nach Provokation nicht nachweisbar. WaR. negativ. Urin und Urinsediment, Blut o. B.

Haut: Ausgedehnte stark schuppende Psoriasis, an der unteren Rumpfhälfte in einem großen badehosenähnlichen Bezirk. Nägel hyperkeratotisch, mit Grübchen und Riffen bedeckt. Psoriasis plantaris. Probeexcision (rechte Schulter): Parakeratose, Akanthose, Rete über den Papillenspitzen stark verdünnt. Im Papillargebiet erweiterte Gefäße, geringe Rundzelleninfiltration.

Gelenke: Schmerzhafte Schwellung beider Schultergelenke. An den Händen nur einzelne Gelenke schmerzhaft, äußerlich o. B. Schwellung und leichte Rötung beider Knie, Sprung-, Mittelfuß- und Zehengelenke. Diese sind in ihrer Beweglichkeit verschieden stark behindert. Hochgradige Steifigkeit und Schmerzhaftigkeit der unteren Brust und Lendenwirbelsäule. Temp. subfebril.

Röntgenbild (Dr. *Hammer*, Röntgenabt. Krankenh. l. d. I.): Geringgradige Knochenatrophie der Gelenkenden, daneben an den kleineren Gelenken auch Knochenwucherung zum Teil Aussparungen. Einzelne Gelenkspalten verschmälert. Im Bereiche der Lendenwirbel mittelgradige, wahrscheinlich auf den Bandapparat der Zwischenwirbelscheiben beschränkte Knochenneubildung.

Stoffwechselversuch siehe unten.

Auf die Verschiedenheiten hinsichtlich des Beginnes sowie des weiteren zeitlichen Ablaufes der Haut- und Gelenkserscheinungen näher einzugehen, erübrigt sich, da dies noch unlängst durch *Falk* geschehen ist. Wir möchten für unsere beiden Fälle nur auf die Schwere der Psor. an sich, die sich namentlich nach dem Zutritt der Gelenkserscheinung auch in dem fast völligen Refraktärsein gegen jegliche Therapie äußerte, und ferner auf den auffälligen, sich in gemeinsamen Exacerbationen und Remissionen dokumentierenden Gleichklang der Haut- und Gelenkserscheinungen hinweisen. Ist dies ja auch im Bilde

der Psor. arthropathica durchaus nicht stets die Regel, so liegen doch genug derartige Beobachtungen vor, *Nobel* I und V, *Waelsch* II und IV, *v. Zumbusch*, *Falk* III, *Zieler*, *Fuhs*, *Peschel* u. a. Gerade diese scheinbare Abhängigkeit der beiden Krankheitskomponenten voneinander hat für den Beobachter doch etwas recht Auffälliges und rückt die Vermutung eines inneren Zusammenhanges durchaus in den Bereich der Möglichkeit. In dieser Hinsicht scheint uns auch die über das bei Psor. vulg. beobachtete Maß weit hinausgehende Reaktion auf Emetin beachtenswert, welche an Haut wie Gelenken fast gleichzeitig auftrat. Dieselbe Beobachtung konnten wir noch in einem weiteren von *Uebelhör* als Dissertation veröffentlichten Falle erheben, bei dem neben fast universeller Psor. allerdings nur geringe Gelenksveränderungen bestanden. Auch hier war die Dermatitis überaus heftig und langwierig. Der Pat. erlag in ihrem Verlaufe einer hypostatischen Pneumonie.

Über die Emetinbehandlung bei Psor. vulg. liegen Veröffentlichungen vor von *Chapelin*, *Abner Cook*, *Paravicini*, *Jadassohn* und von *Pranter*. Es hat die im Verlaufe dieser Behandlung bei Psor. überhaupt auftretende und therapeutisch erwünschte Dermatitis, die ja nach *Pranter* stets gutartig verläuft, schon an und für sich etwas Auffälliges. Ob sie sich auch bei anderen ausgedehnteren Dermatosen erzeugen läßt, vermögen wir nicht zu sagen, da wir nach den gefährlichen Reaktionen unserer beiden Fälle einen weiteren Versuch mit dem Mittel nicht wagen wollten. Soweit uns die Emetinliteratur bekannt ist (vgl. *Merks* Jahrbücher) sind nämlich gerade Hautschädigungen so gut wie gar nicht beobachtet worden. Nach *Levin* besteht allerdings bei vereinzelten Menschen eine Idiosynkrasie gegen Ipecachuana. Schon in Spuren auf die Haut gebracht, löst es dann die heftigsten Reaktionen aus. *Widal* erwähnt beim Auftragen von Emetinpulver auf die Haut ein vesiculöses Ekzem. Bei demselben Pat. entstand nach Injektion von 1,0 einer 1 proz. Emetinlösung außer Lokalreaktion, Ekzematisation des Gesichtes und hämoclasische Krise. Über einen weiteren Fall berichtet *Robert*. *Axter-Haberfeld* sah Ekzematisation an der Einstichstelle nach subcutaner Verabreichung.

Den Grund für die ganz außerordentlich heftige und gefährliche Reaktion in unseren beiden Fällen nun in einer zufällig bestehenden Idiosynkrasie zu sehen, erscheint uns gesucht. Auch Überdosierung dürfte nicht in Frage kommen, da nur die üblichen Dosen verabfolgt wurden. Vielmehr kommt vielleicht die zur Zeit der Emetinbehandlung außerordentliche Schwere der Psor. an sich und ferner noch die Kombination mit der Gelenkaffektion in Betracht. Wenn uns auch hinsichtlich der Emetinwirkung ein weiteres Beispiel für letzteres fehlt, so sei doch an einen Fall *Buschkes* und *Matthisohns*, Psor. kombiniert mit Gelenkserkrankung und symmetrischer Lipomatose, erinnert.

Es trat hier jedesmal nach einer Fibrolysininjektion eine universelle Hautreizung auf. Gleichzeitige Reaktion an den Gelenken oder Psor. factitia an der Einstichstelle ist nicht erwähnt. *Buschke* hebt ausdrücklich hervor, daß es ihm bei anderen, unkomplizierten Psor.-Fällen niemals gelang, durch Fibrolysininjektionen eine derartige Reaktion hervorzubringen. Auch auf den von *Malten* veröffentlichten Fall (Injektion von Ameisensäure) sei hingewiesen. Wegen der häufiger erörterten großen Ähnlichkeit mancher gonorrhoischer parakeratotischer Exantheme mit unserem Krankheitsbilde, erwähnen wir in diesem Zusammenhange des weiteren noch einen Fall *Sobotkas*. Auch hier war, wie es übrigens ferner von *Jadassohn* und anderen beschrieben worden ist, eine abnorme Hautreizbarkeit zur Zeit des Exanthems zu erkennen, sowohl auf Verbände mit Perubalsam wie auch jedesmal auf intravenöse Kollargolinjektionen.

Hinsichtlich der Gelenkskomponente im Krankheitsbilde der Arthritis psoriatica hält es ziemlich schwer, einheitliche oder nur sie charakterisierende Züge hervorzuheben. Hierbei ist selbstverständlich, daß nicht nur ein bestimmtes Krankheitsstadium, sondern Beginn, Verlauf und Ausgang gemeinsam zu betrachten ist. Von einem Teil der Autoren, *Brocq*, *Darier*, *Adrian*, *Nobl* u. a. wird eine Gelenkserkrankung sui generis angenommen, während andere, *v. Zumbusch*, *Waelsch*, die größte Ähnlichkeit mit dem chronischen Gelenksrheumatismus für ihre Fälle hervorheben. Auch ein auffällig häufiges Zusammentreffen von Gicht und Psoriasis ist beschrieben worden (*Ebstein*, *Grube*). Endlich gibt es Autoren, *Falk*, *Riecke*, die in der Arthritis psoriatica lediglich das Zusammentreffen irgendeiner Gelenkserkrankung mit der Schuppenflechte sehen wollen.

Die Arthritis unserer beiden Pat. zeigt nach ihrem ganzen Verlauf klinisch und röntgenologisch keine anderen Stigmata als die einer schweren chronischen Polyarthritis. Sie begann und verlief als fieberhafte entzündliche Schwellung der Gelenke, mit Rötung, fühlbarer Exsudatbildung und Bewegungsstörung. Diese seröse Synovitis wurde pathologisch-anatomisch in allen Fällen von Arthritis psoriatica autoptisch bestätigt, wo es möglich war, das Anfangsstadium zu sehen. Übereinstimmend mit den Beobachtungen der meisten anderen Autoren (Ausnahmen s. bei *Falk*) blieb auch in unseren Fällen die Salicylbehandlung erfolglos. Im weiteren Verlauf traten Gelenk-Knorpel- und Knochenveränderungen auf (bestätigt durch den Röntgenbefund), wie wir sie bei der Arthritis deformans kennen. Dazwischen schoben sich immer wieder schwere Attacken von fiebriger frischer Synovitis. Wüßten wir nichts von einer Psoriasis, würden wir ohne weiteres eine chronische Polyarthritis diagnostizieren, besonders da auch das Röntgenbild nichts vom Bilde der Polyarthritis Atypisches zeigt. Was von den verschiedenen Autoren als Besonderheiten der psoriatischen Arthritis

angeführt wird, Beginn an den kleinen Gelenken, der überaus chronische Verlauf, die sehr lange dauernden Remissionen, der Ausgang in hochgradige Deviation und Versteifung der Gelenke, die oft fehlenden Klappenläsionen am Herzen sind Verlaufsarten, die auch bei der chronischen Polyarthritis bekannt sind. Keinerlei Ähnlichkeit bestand bei unseren Fällen mit irgendeiner Form einer neurogenen Arthropathie.

Nach *Bazin* verdanken Psoriasis und Gelenkserkrankung einer gemeinsamen konstitutionellen Diathese ihren Ursprung, dem Arthritismus. Die Franzosen bezeichnen als „arthrisme" die echte Gicht, rheumatoide Erkrankungen unbestimmter Art, chronische Ekzeme, Asthma bronchiale, Diabetes, Migräne; manche, wie *Bouchard*, nehmen auch den essentiellen Hochdruck hinzu. Sicherlich ist die von *Bouchard* aufgestellte Ätiologie, „ralentissement de la nutrition" nie bewiesen worden; der Begriff des Arthritismus wird ziemlich willkürlich gebraucht und auch die Psoriasis darunter gerechnet. Es hat sich aber doch gezeigt, daß vielen dieser Krankheiten tatsächlich eine gemeinsame konstitutionelle Komponente zugrunde liegt, da sie oft in die gleiche Familie fallen. Die Möglichkeit irgendeines Zusammenhanges mit der Gicht einerseits, mit dem Diabetes andererseits, legten den Gedanken nahe, Harnsäure- und Blutzuckeruntersuchungen erhöhte Aufmerksamkeit zu schenken.

Thannhauser und *Weinschenk* an der Müllerschen Klinik konnten zeigen, daß 1 g Mononatriumurat nach 3 Tagen purinfreier Kost injiziert, vom Gichtiker schlecht ausgeschieden wird, während der Gesunde die Harnsäure in 24 Stunden vollständig herausbringt. Die Blutharnsäurekonzentration steigt nach der Injektion beim Normalen rasch an und sinkt wieder rasch ab in den späteren Stunden des Versuchstages, während beim Gichtkranken der anfangs schon erhöhte Wert dauernd erhöht bleibt, ohne daß die Niere auf die erhöhte Bluthamsäurekonzentration mit einer ausnehmenden Steigerung der Harnsäurekonzentration im Urin antwortet. Wir haben unsere beiden Pat. in dieser Weise mit Harnsäure belastet. Die Resultate waren folgende:

Die durchschnittliche $\bar{U}$-Ausscheidung war bei Fall 1 in den letzten 3 Tagen vor dem Versuch 0,588 g im Harn. Am Versuchstag wurden 0,8 g $\bar{U}$ (= 1 g Mononatriumurat) injiziert. Die Ausscheidung müßte normalerweise am Versuchstag also ungefähr $0{,}588 + 0{,}800$ g $\bar{U} = 1{,}388$ g Harnsäure betragen. Tatsächlich wurden am Versuchstage 1,257 g $\bar{U}$ ausgeschieden, das ist fast die ganze Menge. Der Wert entspricht einem normalen Befund, besonders da noch am nächsten Tage die fehlende Menge als Überschuß ausgeschieden wird. Die Harnsäurekonzentration schwoll im Blut und Harn von normalen Werten aus rasch an und fiel wieder rasch auf die Norm zurück.

Beim 2. Pat. verlief der Versuch ähnlich. An den purinfreien Kost-Vortagen war die Harnsäure im Blut an der oberen Grenze der Norm, Konzentration und Gesamtharnsäureausscheidung zeigten normales Bild. Leider konnte aus äußeren Gründen nur etwas mehr als die Hälfte der 1 g Mononatriumurat enthaltenen Lösung injiziert werden. Trotz der geringen Belastung antworteten Blut- und Harnsäurespiegel mit einem prompten Anstieg, um im Lauf des Tages wieder zur Norm zurückzukehren. Es wurden ungefähr 0,4 bis 0,5 g $\bar{U}$ in die Vene gebracht. Diese erschienen bereits im Laufe des ersten Tages wieder im Harn. Der nächste Tag zeigte bereits wieder normale Verhältnisse in jeder Beziehung.

Es ließ sich bei unseren Pat. nach der Injektion auch keine Verstärkung der Symptome des Grundleidens feststellen, wie dies *Thannhauser* und *Weinschenk* bei der Gruppe des Arthritismus oft fanden: Nach der Harnsäurebelastung wurde meist bei Ekzematösen der Juckreiz größer, der Asthmatiker bekam seinen Asthmaanfall, der Migränekranke seine Kopfschmerzen usw. Bei unseren beiden Pat. bot weder Psoriasis noch Arthritis nach der Injektion ein anderes Bild.

Ebensowenig wie die Belastung mit Harnsäure bot die mit Traubenzucker ein anormales Bild. Wir gaben in beiden Fällen 150 g Traubenzucker per os; darauf erfolgte keine Zuckerausscheidung. Die mehrfach untersuchten Frühnüchternwerte für Blutzucker schwankten zwischen 85 und 110 mg pro 100 ccm Blut. Vgl. hierzu *W. Pick*, Dermatol. Wochenschr. **13**, H. 15, S. 72. Es war uns also ebensowenig wie *von Zumbusch* in ähnlichen Fällen gelungen, irgendeine Stoffwechselstörung nachzuweisen.

Wegen der zuweilen beobachteten Ähnlichkeit der Röntgenplatte bei Gelenk- und Knochenveränderungen im Gefolge von Sklerodermie und Lepra (*Ström*) mit unseren Röntgenbildern seien diese beiden Krankheiten hier erwähnt. Die Syphilis erledigt sich differentialdiagnostisch beim Fehlen jeder anamnestischer wie klinischer Anhaltspunkte, auch WaR. mehrmals negativ, für unsere Fälle von selbst. Es sei hier nur daran erinnert, daß *Darier* wie *Brocq* bei Psoriasis arthropathica manchmal günstige Erfolge mit Hg-Injektionen erzielten.

Eine blenorrhagische Gelenkaffektion, die gegebenenfalls mit den von uns beobachteten Gelenkveränderungen klinisch, wie namentlich auch röntgenologisch die größte Ähnlichkeit haben kann, ist bei dem absolut negativen Genitalbefund, auch nach Provokation, und der ebenfalls vollständig negativen Anamnese auszuschließen. Es sind nun aber Fälle mitgeteilt, so von *Jadassohn*, *Waelsch*, *H. Hofmann*, die gleichzeitig mit der Psoriasis arthropathica noch eine Urethritis simplex aufwiesen. Stellt man einem derartigen Symptomenkomplex das Krankheitsbild der gonorrhoischen parakeratotischen Exantheme gegenüber, so ist die Ähnlichkeit zwischen beiden eine wirklich frappante, wenn man bedenkt, daß der Nachweis der gonorrhoischen Urogenitalinfektion oft erst nach langen Mühen, ja in einzelnen dennoch als gonorrhoisch bezeichneten Fällen *Lannois*, *Baermann II*, *Rost II*, *Bogrow* überhaupt nicht gelungen ist. Die gonorrhoischen Parakeratosen zeigen ja manchmal mit gewissen, namentlich den rupioiden psoriatischen Exanthemen eine solche Ähnlichkeit, daß sie dann weder klinisch noch histologisch davon zu unterscheiden sind. Auch Nagelveränderungen kommen gleich den bei der Schuppenflechte beobachteten vor. Ferner werden bei beiden vereinzelt Conjunctivitiden und Enantheme der Mundschleimhaut und Balanitiden beschrieben. Des weiteren sind die gonorrhoischen Parakeratosen wohl ausnahmslos mit gonorrhoischen Arthritiden vergesellschaftet und zeigen auch einen gewissen Gleich-

klang mit diesen insofern, als sie einmal entwickelt — in der Regel entstehen sie erst bei wiederholter gonorrhoischer Genitalinfektion — bei Wiederaufflackern der Genitalgonorrhöe oder Neuinfektion gemeinsam sich verschlimmern resp. neu in Erscheinung treten. Es ist nun aber doch wohl zu erwägen, ob man die, wenn auch mit anscheinend unspezifischen Urethritiden vergesellschafteten psoriatischen Arthritiden, falls sie in ihren beiden Krankheitskomponenten nicht schon länger vor Eintritt der Urethritis entwickelt waren, ebenso wie die sog. parakeratotischen gonorrhoischen Exantheme mit nicht gelungenem Gonokokkennachweis der Genitalsphäre als suspekte und hinsichtlich ihrer Einreihungsmöglichkeit unsichere Fälle, vorerst nicht lieber ganz abseits stellen soll. Gegebenenfalls kann ja dann bei längerer Beobachtungsmöglichkeit die Einreihung des einen oder anderen Falles nachträglich immer noch erfolgen. Wir möchten eine reinliche Scheidung der Psoriasis arthropathica von den gonorrhoischen Hyperkeratosen im Gegensatz zu *Falk* auch weiterhin aufrechterhalten wissen und auch vor allzu kühnen Folgerungen aus der oft anscheinend sehr weitgehenden Ähnlichkeit der Haut- wie Gelenkerscheinungen bei beiden Krankheitsbildern warnen. Wissen wir doch, daß grundverschiedene Ursachen klinisch einmal die gleichen Symptome hervorzubringen vermögen (vgl. hierzu auch *Jadassohn*, Dermatol. Wochenschr. **76**, Nr. 12). Solange die Ätiologie der Psoriasis wie die Frage der ätiologischen Gleichwertigkeit der unter diesem Namen zusammengefaßten Hauterscheinungen uns noch völlig dunkel ist, dürfte ein ätiologischer Zusammenhang der Haut- und Gelenkerkrankung bei Arthritis psoriatica nicht zu beweisen sein. Ob uns hier die ihr manchmal so ähnlichen gonorrhoischen Hyperkeratosen durch Analogieschlüsse überhaupt irgendwie in der Erkenntnis weiterbringen werden, wird erst die Zukunft lehren.

Zusammenfassend läßt sich sagen, daß auch heute noch in der Beurteilung eines inneren Zusammenhanges der Haut- und Gelenkerscheinungen der Arthritis psoriatica nur eine mehr oder minder subjektive Einstellung möglich ist. In unseren beiden Fällen war der Gleichklang der Haut- und Gelenkprozesse ein weitgehender. Er trat auch in der übermäßigen Haut- und Gelenkreaktion nach Emetin zutage. Wer derartige Fälle längere Zeit zu beobachten Gelegenheit hatte, wird zu der Ansicht gedrängt, daß hier doch irgendein gemeinsames Etwas vorliegen muß. Die Frage, ob der Gelenkprozeß in allen einschlägigen Fällen ein einheitlicher ist, läßt sich an Hand der Literatur nicht ohne weiteres bejahen. In unseren Fällen zeigte die Gelenkerkrankung die weitgehendste Ähnlichkeit mit der chronischen Polyarthritis, Gicht und Arthritismus ließen sich auf Grund der völlig normal ablaufenden Stoffwechselversuche ausschließen. Trotz der in gewissen Fällen sehr weitgehenden Ähnlichkeit des arthritisch-psoriatischen

Symptomkomplexes mit den gonorrhoischen Hyperkeratosen, halten wir ein Zusammenwerfen beider für nicht berechtigt. Die sog. gonorrhoischen Hyperkeratosen mit nicht gelungenem Go-Nachweis in der Genitalsphäre wie psoriatische Arthritiden mit suspekter gonorrhoischer Anamnese oder solche, die sich einem unspezifischen Harnröhrenkatarrh zugesellen, sind vorerst am besten überhaupt ganz abseits zu stellen. Die Emetinbehandlung löste in unseren beiden Fällen überaus heftige und gefährliche Reaktionen aus, sie ist deshalb bei Arthritis psoriatica lieber ganz zu unterlassen, zumal ihr Erfolg auch kein durchschlagender ist. Die angezogene Literatur ist soweit angegeben, als sie nicht bei *Adrian*, *v. Zumbusch*, *Falk* zu finden ist.

Literatur.

Abner-Cook, New York med. journ. 8. VIII. 1916; ref. Dermatol. Wochenschr. 1917, Nr. 30. — *Adrian*, Mitt. a. d. Grenzgeb. d. Med. u. Chirurg. **11**, H. 2. 1903. — *Aja* und *Bravo*, Actas dermo-sifiliogr. **14**, Nr. 4; ref. Zentralbl. f. Dermatol. u. Syphilis **7**, 479. — *Axter-Haberfeld*, Münch. med. Wochenschr. 1915, S. 152. — *Bogrow*, Arch. f. Dermatol. u. Syphilis **143**, H. 1/2. — *Brocq*, Ann. de dermatol. et de syphiligr. 1910, S. 157. — *Buschke*, Arch. f. Dermatol. u. Syphilis **113**. — *Buschke*, Fingers Handbuch der Haut- und Geschlechtskrankheiten. Bd. 2, S. 265—322. — *Buschke* und *Langer*, Dermatol. Wochenschr. **76**, Nr. 7. — *Chapelin*, Dental Kosmos 1915. — *Darier*, Grundriß der Dermatologie. S. 69—70. Berlin: J. Springer 1913. — *Ehrmann*, Arch. f. Dermatol. u. Syphilis **59**, 225. — *Falk*, Arch. f. Dermatol. u. Syphilis **129**. — *Frank*, Diss. Erlangen 1910. — *Frei*, Schles. dermatol. Ges. 28. I. 1922; ref. Zentralbl. f. Dermatol. u. Syphilis **4**, 323. — *Fuhs*, Wien. dermatol. Ges. vom 9. XI. 1922; ref. Zentralbl. f. Dermatol. u. Syphilis **7**, 371. — *Galloway* und *Hannay*, Proc. of the roy. soc. of med. **16**, Nr. 1; Sect. of dermatol.; ref. Zentralbl. f. Dermatol. u. Syphilis **7**, 479. — *Herold*, ref. Dermatol. Wochenschr. 1922, Nr. 1, S. 22. — *Hoffmann, E.*, Arch. f. Dermatol. u. Syphilis **135**, 228—231. — *Hoffmann, H.*, Schles. dermatol. Ges. vom 28. I. 1922; ref. Zentralbl. f. Dermatol. u. Syphilis **4**, 323. — *Jadassohn*, Korresp.-Blatt f. Schweizer Ärzte **47**, Nr. 35. — *Jamieson*, Arch. of dermatol. a. syphilol. **4**, Nr. 5. — *Kummer*, ref. Zentralbl. f. Dermatol. u. Syphilis **6**, 336. — *Lannois*, zitiert nach Baermann, Arch. f. Dermatol. u. Syphilis **69**, 367. — *Lippschütz*, Arch. f. Dermatol. u. Syphilis **127**, H. 4. — *Leven*, Dermatol. Wochenschr. **77**, H. 33. — *Levi*, ref. Dermatol. Wochenschr. 1914, H. 4. — *Lewin*, Die Nebenwirkungen der Arzneimittel. Berlin: Hirschwald 1899. — *Malten*, Münch. med. Wochenschr. 1923, Nr. 11. — *Paravicini*, Korresp.-Blatt f. Schweizer Ärzte 1917, Nr. 24. — *Pick, W.*, Dermatol. Wochenschr. **72**, Nr. 15. — *Pick*, ref. Zentralbl. f. Haut- u. Geschlechtskrankh. **11**, 12. — *Pranter*, Wien. klin. Wochenschr. 1921, H. 25. — *Puley*, Dermatol. Wochenschr. **72**, Nr. 15. — *Rieke*, Lehrbuch der Haut- und Geschlechtskrankheiten. — *Robert*, ref. Zentralbl. f. Dermatol. u. Syphilis 8, 40. — *Rost*, zitiert nach Jadassohn. Med. Klinik 1915, S. 1070. — *Schamberg-Ringer-Raizis-Kolmer*, Arch. f. Dermatol. u. Syphilis **119**, 78—80, II. Teil und Dermatol. Wochenschr. **58**, Nr. 1. — *Ström*, Acta radiol. **1**. — *Tannhauser* und *Weinschenk*, Dtsch. Arch. f. klin. Med. **139**, 1 und 2. — *Uebelhör*, Diss. München 1923. — *Ullmann*, ref. Arch. f. Dermatol. u. Syphilis **59**, 225. — *Widal*, *Abrami* und *Joltrain*, ref. Zentralbl. f. Haut- u. Geschlechtskrankh. **6**, 24. — *Zieler*, ref. Münch. med. Wochenschr. 1922, S. 989. — *v. Zumbusch*, Jesioneks Ergebn. **1**, 266; **2**, 575—582.

(Aus der Universitäts-Hautklinik Breslau [Direktor: Geheimrat Dr. *J. Jadassohn*].)

Gewöhnung vitiliginöser Hautstellen an ultraviolettes Licht und andere Reize.

Von

P. S. Meyer,

Assistent der Klinik.

(Eingegangen am 11. Februar 1924.)

Die Reaktion der menschlichen Haut auf genügend intensive Bestrahlungen mit chemisch wirksamem Licht endet in der Regel mit einer Pigmentierung. Seit langem wird diesem in der Basalzellenschicht gelagerten Pigment eine schützende Wirkung gegenüber erneuter Bestrahlung zugesprochen. (Fehlendes Frühjahrserythem an gebräunter Haut, Ausbleiben des Erythems im Sommer nach Frühjahrserythem und Pigmentierung, die bekannten Finsenschen Experimente; Buchweizenkrankheit.)

Daß das photochemisch provozierte Pigment auch die Einwirkung des Lichtes auf den Gesamtorganismus verhindern kann, hat *Burchardi*[1]) an unsrer Klinik gezeigt. Bei Bestrahlung mit kurzwelligem Licht konnte keine Beeinflussung des Blutbildes mehr beobachtet werden, wenn starke Pigmentierung eingetreten war. Vorher war erst schneller, dann langsamer eine Erhöhung der Erythrocytenzahl und des Hämoglobingehalts im Blute festgestellt worden.

Auch blonde Individuen reagieren auf spätere Belichtungen sehr viel weniger als auf die erste, die gewöhnlich eine zwar sehr starke Hautentzündung verursacht, aber nur geringe Pigmentierung zurückläßt.

Kreibich[2]) hat wohl zuerst auf Grund von eigentümlichen Krankheitsfällen darauf hingewiesen, daß ein Unterschied zwischen pigmentierter und nicht pigmentierter Haut in ihrer Reaktion auf Schädigungen bestehen kann. Die Untersuchungen *Hanawas*[3]) aus der Berner Hautklinik zeigten später, daß pigmentierte Hautstellen auf chemische Reizmittel (Crotonöl, CO_2-Schnee, Jodtinktur) stärker reagierten als unpigmentierte, daß also hier von einem „Pigmentschutz" nicht gesprochen werden konnte. Vielmehr schien es, als ob die Vitiligo- und Leucodermstellen, die untersucht wurden, gegen die Reizwirkung in irgendeiner Weise geschützt seien. Auch bei gescheckten Kaninchen und Meerschweinchen erwiesen sich die weißhaarigen Stellen gegen Crotonöl, Jod und Canthariden weniger empfindlich als die dunkelhaarigen. Infektionen mit Staphylokokken, Streptokokken, Kuhpockenvaccine und Trichophyton heilten ebenso wie künstlich gesetzte Wunden an der hell behaarten Haut schneller ab als an der dunkel behaarten.

Diese Resultate wurden von *Jadassohn-Hanawa* rein hypothetisch dadurch zu erklären versucht, „daß an den pigmentlosen Stellen der Lichtreiz andauernd stärker wirkt als an den pigmentierten, was ja in gewissem Umfang auch für die behaarte Tierhaut gilt, und daß aus dieser andauernden, wenn auch immer latent bleibenden Lichtreizwirkung eine Gewöhnung an alle möglichen Reize und damit eine Abstumpfung der Empfindlichkeit überhaupt resultiert."

Daß eine durch einen bestimmten Reiz gesetzte Entzündung als polyvalenter Schutz gegen andere Reize wirken kann, haben die Untersuchungen von *Stein*[4]) ebenfalls aus der Berner Klinik erwiesen.

Um auch meinerseits festzustellen, ob *eine Lichtgewöhnung an nicht pigmentierten Hautstellen zu erreichen ist* — was bisher, soweit ich sehe, nur von *With*[10]) (mit Kohlenbogenlicht bei Vitiligo) geschehen ist —, habe ich Versuche an 3 Patienten gemacht, die ausgedehnte Vitiligostellen der Haut aufwiesen.

Buschke[5]) und *Stein*[6]) haben beide das Entstehen von Pigment nach Bestrahlung mit der Quarzlampe in Vitiligoherden gesehen, es bildete sich aber bald wieder vollkommen zurück. *Lutz*[7]) konnte mit Hilfe der Dopareaktion zeigen, daß auch nach Bestrahlung mit Quarzlicht in seinen Fällen kein Pigment in albinotischen Hautstellen anzutreffen war.

Die von mir bestrahlten Vitiligostellen wurden zwar nicht mikroskopisch untersucht, aber es darf wohl angenommen werden, daß — selbst wenn mikroskopisch vereinzelte Pigmentkörner festgestellt worden wären — ein Pigmentschutz in den von der normalen Haut sehr deutlich abgegrenzten, makroskopisch unverändert hellen Vitiligostellen praktisch nicht vorhanden war.

Es wurde an den 3 Pat. mehrere Vitiligostellen und ihre normal pigmentierte Umgebung mit einer Höhensonnendosis, die wesentlich unter der Reizschwelle lag (Hanauer Quarzlampe 50 cm Abstand $^1/_2$ bis 1 Min.) bestrahlt und dann jeden 2. bzw. jeden 3. Tag in langsam ansteigender Dosis mit der Bestrahlung fortgefahren, so daß etwa 6—7 mal und zuletzt 2—3 Min. lang belichtet wurde. Pigment war nicht nachweisbar entstanden. Andere Vitiligostellen bei den gleichen Pat. wurden so bestrahlt, daß ein kräftiges Erythem entstand (3—5 Min.). Bei diesen wirksamen Dosen reagierten die Vitiligostellen stets erheblich stärker als die normal pigmentierte Haut, was ja durch das Fehlen eines wichtigen Lichtschutzes, des Pigments, durchaus erklärt wird, und was den Mitteilungen von *Jadassohn* und *Lesser*, die nach intensiver Sonnenbelichtung der Haut ein Erythem nur der Vitiligostellen sahen, entspricht. Nachdem das Erythem in 8—10 Tagen geschwunden war (Pigment war an den bestrahlten Vitiligostellen nicht zu konstatieren) wurde erneut eine Höhensonnendosis, die ein kräftiges Erythem verursachte, appliciert. In einem Fall haben wir auch noch eine 3. Erythemdosis nach weiteren 8 Tagen verabreicht. Dann wurden sowohl diese erythematös gewesenen Stellen als auch die in langsam ansteigender Dosis bestrahlten sowie je eine überhaupt noch nicht bestrahlte Kontrollstelle mit einer Dosis belichtet, von der feststand, daß sie ein kräftiges Erythem erzeugen kann. Am nächsten Tag zeigte die Kontrollstelle ein hochrotes Erythem, das in der Vitiligo wieder ausgesprochen deutlicher war als in der pigmentierten Umgebung. Die Stellen, die 2 bzw. 3 mal ein Erythem überstanden hatten, zeigten keine Rötung. In einem Fall — der vorzeitig entlassen werden mußte — hatten wir nur einmal mit der Erythemdosis belichten können, hier war nur ein geringer Unterschied zwischen der vorbestrahlten und

der Kontrollstelle, doch zeigte auch hier bie unvorbehandelte Vitiligostelle eine stärkere Entzündung. Bei sämtlichen 3 Fällen wiesen die in allmählich ansteigenden Dosen vorbehandelten Stellen kein oder nur ein sehr geringes Erythem auf.

Durch diese Versuche scheint dargetan, daß es auch ohne makroskopisch nachweisbare Anwesenheit von Pigment zu einer verminderten Empfindlichkeit der Haut gegen Licht kommen kann. Soweit ich sehe, ist darüber nur wenig berichtet.

Rost[8]) schreibt in einer Fußnote: „Ob neben der Zunahme des Pigments noch eine gewisse Lichtgewöhnung der Haut — es kommen besonders die Capillaren in Betracht — angenommen werden muß, ist zur Zeit noch nicht sicher zu entscheiden. Ich halte es nach Erfahrungen bei örtlichen Bestrahlungen für sehr wahrscheinlich." Auch die Beobachtungen *Jesioneks* können hier angeführt werden, der bei Lupuskranken die Gesichtsherde sehr viel weniger reagieren sah als jene der bedeckt getragenen Körperstellen z. B. des Rückens. *Jesionek* hat durch „Lichtentwöhnung" — die betreffenden Hautstellen wurden durch Dauerverbände wochenlang vor Sonnenlicht und auch vor zerstreutem Tageslicht geschützt — diese Stellen dazu gebracht, daß sie auf geringere Lichtintensitäten reagierten als dies bei gewöhnlicher Gesichtshaut der Fall war*).

Nach *Hausmann*[9]) gibt es für das, was wir gemeinhin als Gewöhnung an Gifte bezeichnen, zwei Möglichkeiten: Entweder das Gift wird bei dem gewöhnten Organismus von den giftempfindlichen Teilen abgehalten, oder die giftempfindlichen Teile selbst gewöhnen sich an das Gift. Bei der Lichtgewöhnung der menschlichen Haut nimmt *Hausmann* an, daß die wirksame Strahlung durch die Pigmentschicht abgefangen wird, also die lichtempfindlichen Zellen nicht zu erreichen vermag. Durch meine Versuche konnte aber gezeigt werden, daß auch dann, wenn das ultraviolette Licht die ursprünglich empfindlichen Zellen ungehemmt erreicht (bei nicht durch Pigment geschützten Vitiligostellen), eine Gewöhnung (im engeren Sinne!) der lichtempfindlichen Teile eintritt. Es steht nichts der Annahme entgegen, daß auch bei gesunder, pigmentierter Haut neben dem Schutz des Pigments noch eine Gewöhnung der Zelle selbst an chemisch wirksames Licht besteht und die Tatsache, daß auch pigmentarme Individuen — Blonde — welche durch das Sonnenlicht wenigstens nicht nachweisbar gebräunt erscheinen, nach intensiver Belichtungsreaktion vor einer neuen Photodermatitis mehr oder weniger geschützt sind, spricht dafür. Um die Hypothese von *Jadassohn-Hanawa* experimentell zu bestätigen, war zu untersuchen, ob *die Gewöhnung an Licht die Empfindlichkeit der Haut auch gegen andere Reizmittel herabsetzt*. Es wurden deshalb bei 2 Patienten Reizversuche mit einer Mischung von Terpentin und Olivenöl zu gleichen Teilen gemacht. (Einige Tropfen auf Zellstoff geträufelt, mit Billroth-

---

*) *Anmerkung bei der Korrektur:* Einzelne weitere hierauf bezügliche Bemerkungen in der Literatur siehe bei *Keller*, Strahlentherapie Bd. XVI, H. 5. Da diese erst nach der Drucklegung meiner Arbeit erschienen ist, kann ich auf sie hier leider nicht mehr eingehen,

Batist bedeckt und mit Leucoplast befestigt.) Je ein solches Reizpflaster wurde an einer vorbestrahlten, an einer unvorbestrahlten Vitiligostelle und einer unvorbestrahlten pigmentierten Hautstelle aufgelegt. Nach 24 Stunden war an der unvorbestrahlten Vitiligo- und an der gesunden Hautstelle eine sehr viel stärkere Reizung als an der vorbestrahlten Vitiligostelle vorhanden. Ein sehr deutlicher Unterschied zwischen Vitiligo und pigmentierter Haut war nicht festzustellen, die Vitiligo schien etwas weniger gereizt.

Bei einem Patienten wurde 2 Stunden lang ein Cantharidenpflaster aufgelegt, auch hier war die Reizung an der unvorbestrahlten Vitiligo und der normalen Haut stärker als an der lichtgewöhnten Vitiligostelle.

Trotz der geringen Zahl dieser Versuche genügen sie doch, um die Berechtigung der oben erwähnten *Jadassohn-Hanawa*schen Hypothese wenigstens für die Vitiligo und die von mir angewandten Reizmittel zu erweisen.

Zusammenfassung.

1. Um eine Gewöhnung der Haut an ultraviolettes Licht zu erreichen, ist ein makroskopisch nachweisbarer Pigmentschutz nicht notwendig.

2. Die Gewöhnung an ultraviolettes Licht bewirkt an vitiliginösen Hautstellen auch eine verminderte Empfindlichkeit gegen Terpentin und Canthariden (also polyvalente Gewöhnung).

Literatur.

[1]) *Burchardi*, Strahlentherapie **12**. 1921. — [2]) *Kreibich*, Arch. f. Dermatol. u. Syphilis **93**, 103, 104. — [3]) *Hanawa*, Dermatol. Zeitschr. **20**. 1913. — [4]) *Stein*, Arch. f. Dermatol. u. Syphilis **97**. 1909. — [5]) *Buschke*, Med. Klinik 1907, H. 33. — [6]) *Stein*, Arch. f. Dermatol. u. Syphilis **97**. 1909. — [7]) *Lutz*, Arch. f. Dermatol. u. Syphilis **124**. 1917. — [8]) *Rost*, Strahlentherapie **13**. — [9]) *Hausmann*, Ergebn. d. Physiol. **6**. 1907. — [10]) *With*, British journ. of Derm, a Syph. Mai 1920. Ref. Derm. Wochenschr. 1920, S. 1018.

Beitrag zur Klinik und Histologie des Angiolupoids Brocq-Pautrier.

Von
Dr. Chuho Tanimura (Osaka, Japan).

(Aus der Dermatologischen Universitätsklinik zu Kiel [Direktor: Prof. Dr. *Klingmüller*].)

(Eingegangen am 11. Februar 1924.)

Das Angiolupoid, welches zuerst von *Brocq* und *Pautrier* (1913) als eine neue zur Hauttuberkulose gehörige Dermatose beschrieben wurde, ist eine sehr seltene Erkrankung. In bezug auf die Selbstständigkeit dieser Affektion sind die Ansichten der Autoren noch nicht geklärt. Die einen behaupten, daß es sich um eine Krankheitsform sui generis handelt, welche zur Gruppe der tuberkulösen Hauterkrankung, und zwar zu den sog. Tuberkuliden gehöre, während die anderen sie als eine Abart des *Boeck*schen Sarkoids betrachten. Es scheint daher nicht überflüssig, noch weitere Fälle zu veröffentlichen (die bisherige Literatur s. bei *Walter*).

Alfred L., 18jähr. Former. Eltern und 6 Geschwister gesund. Keine Tuberkulose in der Familie. Pat. selbst bisher kerngesund außer Masern in der Kindheit. Vor einigen Monaten (etwa im Anfang April 1923) kleiner Fleck an der Oberlippe, entwickelt sich sehr langsam ohne Beschwerden.

Status (8. VI. 1923): Mittelmäßig gebauter und genährter Jüngling. Auf der linken Seite der Oberlippe nahe dem Nasenflügel halbkugliger, pfennigstückgroßer, scharf begrenzter, mehr oder weniger derber Knoten, bläulich-gelblichrot, bei Glasdruck gelblich-bräunlich, keine einzelnen Flecke, glatte Oberfläche, am Rande mehr oder weniger deutliche kleinste Gefäßerweiterungen. Excision der ganzen Geschwulst. 18. I. 1924. Glatte gerade Narbe. Beiderseits einige erbsengroße Halsdrüsen. Lungen: perkutorisch, auskultatorisch, röntgenologisch normal, Hilus o. B. Tuberkulinprobe (nach 36 Stunden): Pirquet mit humanem und bovinem Tuberkulin ganz schwach positiv. Intracutan (0,1 mg) und subcutan (0,2 mg) human und bovin negativ.

Histologisch: Hornschicht zum Teil verdickt, hier und da kernhaltig. Körnerschicht gut entwickelt in 2—3 Zellreihen. Rete im ganzen etwas gewuchert, oberhalb der Papillen mehr oder weniger reduziert. Retezapfen zum Teil verdickt, zum Teil verlängert. Pigmentkörnchen in den Basalzellen des kranken Gebiets weniger als im normalen. In den unteren Schichten der Stachelschicht kleine Menge von Wanderzellen. Papillen im allgemeinen leicht verlängert und verschmälert, in einem Teil jedoch schon verstrichen. Fast die ganze Cutis, von der Papillar- bis zur Zone der Schweißdrüsen, von einem sehr massiven Infiltrat durch-

setzt, das vornehmlich aus Epithelioidzellen und Lymphocyten besteht, welch letztere die seitliche und untere Grenze desselben umhüllen und teilweise in dasselbe hineindringen, so daß hier verschieden große, zahlreiche, unregelmäßige Epithelioidzellenfelder voneinander getrennt werden. Ferner ziemlich zahlreiche Plasmazellen, wenige verstreute Riesen-, einzelne Mastzellen und polynucleäre Leukocyten. Die untere Grenze dieses Herdes mehr oder weniger scharf abgesetzt, mitunter mit einigen tieferen unten zu erwähnenden kleinen Infiltraten in Verbindung stehend.

In der übrigen Cutis, zum Teil auch in der oberen Schicht der Subcutis und an den Randpartien des massigen Herdes hier und da rundlich oder oval, mitunter auch einigermaßen länglich gestaltete tuberkuloide, mit ziemlich reichlichen Plasma- und einigen typischen Riesenzellen versehene perivaskuläre Infiltrate. Die Gefäße in der Papillar- und der oberen Schicht der Cutis erweitert, mit roten Blutzellen angefüllt. Unterhalb des massiven Herdes mehr oder weniger zahlreiche, zum Teil neugebildete Gefäße, deren Äste steil nach oben in das Infiltrat hineinziehen. Ferner mäßige Menge von stark erweiterten, mit Blut gefüllten Gefäßen an der Randpartie des großen Infiltrats. In den Infiltraten meist mehr oder weniger deutliche Wandverdickung und Endothelwucherung der Gefäße. Im Bereich des großen Herdes hier und da noch vereinzelte atrophische Haarfollikel. In der Umgebung des eigentlichen Herdes die Epidermis schon normal. Zwischen den zahlreichen Haarfollikeln (Oberlippe!) verstreute kleine Infiltrate von derselben Beschaffenheit wie der große Herd. Elastische und kollagene Fasern auch in den Infiltraten verschwunden. Tuberkelbacillen in Schnitten (nach *Ziehl-Neelsen* und *Konrich*) nicht nachgewiesen.

Diese klinischen und histologischen Ergebnisse stimmen mit den bisher veröffentlichten Befunden im großen und ganzen überein. Einige Abweichungen. So pflegen bei dieser Erkrankung vorzugsweise Frauen über 40 Jahre befallen zu werden, dagegen war der Fall *Walters* eine 30jährige Frau, der *Pokornys*, ein 13jähriges Mädchen, der *Bredas*, ein 42jähriger Mann. Mit Vorliebe sitzt das Angiolupoid an den Seitenflächen des oberen Teiles der Nase, in der Nähe des inneren Augenwinkels, also etwa an den Stellen, auf denen die „Bügel eines Pincenez aufsitzen“; außerdem können kleinere Herde auch an den benachbarten Partien der Wange vorkommen. Dagegen waren die Herde beim Fall *Pokornys* nur auf dem rechten Unterschenkel oberhalb der Achillessehne und an der Planta derselben Seite vorhanden, bei unserem Patienten an der Oberlippe. Die Herde pflegen in der Einzahl oder zu zweien symmetrisch zu beiden Seiten aufzutreten, ab und zu finden sich aber auch kleinere Herde in der Umgebung, so z. B. ein größerer uud vier kleinere Herde bei einem Fall *Brocq-Pautriers*, drei größere, zahlreiche kleinere Läsionen bei der *Pokorny*schen Patientin.

Eins der auffallendsten klinischen Zeichen beim Angiolupoid sind die sichtbaren Gefäßerweiterungen auf den Herden. Dies war bei unserem Fall nicht vorhanden, wohl aber histologisch deutliche Gefäßerweiterung im oberen Teil der Cutis. Die Gefäße waren größtenteils auch in dem umfangreichen zusammenhängenden Infiltrat eingebettet und die darüberziehende Epidermis war noch nicht atrophisch, im

Gegenteil mehr oder weniger verdickt, infolgedessen waren die in der Cutis befindlichen Capillaren noch nicht klinisch sichtbar. Dagegen war die Gefäßerweiterung klinisch am Rand deutlich erkennbar, weil hier die kleineren Infiltrate und die normale Epidermis die Gefäße nicht verdeckten. Unser Fall stellt demnach meiner Ansicht nach ein frühes Stadium von Angiolupoid dar.

Die Kranken dieser Affektion zeigen nicht selten anderweitige Anzeichen der Tuberkulose, wie Bluthusten (I. Fall von *Brocq-Pautrier* und *Walter*), Spitzeninfiltration (IV. Fall von *Brocq-Pautrier* und *Walter*), tuberkulöse Lymphadenitis (*Pokorny*), ferner abgelaufene Pleuritis (I. *Brocq-Pautrier*), Kalkherd der Lunge (*Pokorny*). Noch erwähnenswert ist, daß bei dem IV. Fall *Brocq-Pautriers* außer einem Angiolupoid auf der Nase ein Lupusherd auf der rechten und ein großknotiges Sarkoid auf der linken Wange vorhanden waren. Unser Patient war früher kerngesund, Lungen o. B.

Reaktionen mit Tuberkulin sind bisher nur von einigen Autoren ausgeführt worden Pirquet beim *Walter*schen Fall fiel schwach positiv aus, während die subcutane Injektion von A. T. (0,5 und 1,5 mg) sowohl allgemein wie örtlich negativ war. *Pokorny* hatte bei 2maliger A-T.-Injektion (1,0 mg) keine Stich- und Allgemeinreaktion, dagegen zeigte sich um die Herde bei der zweiten Einspritzung (in den Oberschenkel des erkrankten Fußes) am anderen Tage ein breiter, zarter, rosaroter Saum, der innerhalb 24 Stunden verschwand. *Burnier-Bloch* und *Walter* hatten bei intracutaner Einspritzung negative bzw. schwach positive Reaktion. Bei meinem Fall Pirquet ganz schwach positiv, intra- und subcutan negativ, sowohl human wie bovin.

Bisher wurden niemals Tuberkelbacillen in Schnitten (II. von *Brocq-Pautrier*, *Burnier-Bloch*, *Walter* [auch nicht mit Antiformin] und *Pokorny*) und tierexperimentell (II. von *Brocq-Pautrier*, *Zieler*, *Burnier-Bloch*, *Walter* und *Pokorny*) nachgewiesen. Auch ich habe sie nicht gefunden.

Über die Pathogenese sind die Meinungen der Autoren noch geteilt. *Brocq* und *Pautrier* wollten die Affektion in die Hauttuberkulose eingerechnet wissen, und zwar neben dem Lupus vulgaris und *Boeck*schen Sarkoid. *Lewandowsky* schien es nach der Beschreibung und nach dem Eindrucke, den er von einem bei *Brocq* gesehenen Fall gehabt hatte, nicht möglich, das Angiolupoid mit irgendeinem der anderen Lupoide zu identifizieren, sodaß man ihm einstweilen einen Platz für sich einräumen müsse. Nach *Zieler* handle es sich um eine Abart des *Boeck*schen Miliarlupoids, *Boeck* selbst hat dieselbe Auffassung. *Jadassohn* hebt die histologische Verwandschaft mit dem *Boeck*schen Sarkoid und Lupus pernio hervor. Neuerdings vertreten *Walter* und *Pokorny* die Ansicht, diese Erkrankung als eine Tuberkulose der Haut bzw. ein Tuberkulid anzusehen und zwar will der letztgenannte Autor die Ge-

fäßerweiterung der Toxinwirkung der Tuberkelbacillen zuschreiben. Auf Grund der klinischen und histologischen Befunde halte ich das Angiolupoid für nahe verwandt mit dem Lupus vulgaris disseminatus postexanthematicus, und glaube, daß es gerechtfertigt sei, das Angiolupoid als eine eigenartige hämatogene Tuberkulose der Haut aufzufassen, obwohl bisher Tuberkelbacillen noch nicht nachgewiesen sind.

Literatur.

Siehe bei *Walter*, Arch. f. Dermatol. u. Syphilis **140**, 85. 1922. — Außerdem: *Breda*, Giorn. ital. d. malatt. vener. e d. pelle **55**, H. 2. 1914; Ref. Dermatol. Wochenschr. **59**, 1303. 1914. — *Burnier* und *Bloch*, Bull. de la soc. franc. de dermatol. **29**, Nr. 1, S. 3, 33. 1922; Ref. Zentralbl. f. Haut- u. Geschlechtskrankh. **5**, 241. 1922. — *Walter*, Arch. f. Dermatol. u. Syphilis **140**, H. 1, S. 85. 1922. — *Pokorny*, Arch. f. Dermatol. u. Syphilis **143**, H. 1/2, S. 66. 1923.

(Aus der Universitätsklinik für Haut- und Geschlechtskrankheiten in Würzburg [Vorstand: Prof. Dr. *Zieler*].)

Über den Ausfall der Wassermannschen Reaktion im aktiv und inaktiviert untersuchten Liquor in den einzelnen Syphilisstadien.

Von

Dr. Hermann Förtig,
Assistenten der Klinik.

(Eingegangen am 11. Februar 1924.)

Lesser[1]) sowie *Eicke* und *Löwenberg*[2]) haben ungefähr zu gleicher Zeit darauf hingewiesen, daß zwischen dem Ausfall der WaR. im aktiv untersuchten und dem im inaktivierten Zustand untersuchten Liquor Unterschiede bestehen. Auch *Rizzo*[3]) hat ähnliche Befunde erhoben. *Lesser*[1]) fand in etwa 10% der Fälle Unterschiede: Hemmungen bei nur aktiver Untersuchung, sowohl bei Syphilis latens und Tabes, aber auch bei Fällen ohne syphilitische Anamnese und ohne begründeten Verdacht auf Syphilis, so daß er bei diesen mit Bestimmtheit einen unspezifischen Ausfall der Reaktion bei Unterlassen des Inaktivierens annimmt. Solche Spinalflüssigkeiten stammten von Hirntumoren, tuberkulösen Meningitiden, eine von einem Hydrocephalus bei einem Säugling. Ohne Ausnahme reagierten diese Lumbalpunktate im inaktiven Zustand negativ. *Lesser* empfiehlt daher Untersuchung im inaktiven Zustand, zum mindesten Untersuchung im aktiven und inaktiven. Dasselbe fordern *Eicke* und *Löwenberg*, aber aus anderen Gründen.

Während *Lesser* hauptsächlich durch die Untersuchung im inaktiven Zustand unspezifische Hemmungen ausschalten will, fordern *Eicke* und *Löwenberg* die vergleichende Untersuchung jeden Liquors, weil sich ihnen bei dieser Untersuchungsweise wichtige Unterschiede im Verhalten der Spinalflüssigkeiten bei den einzelnen Syphilisgruppen ergeben haben. Durch die Inaktivierung wird im allgemeinen eine Abschwächung des Reaktionsausfalls erreicht. Diese scheint um so mehr ausgeprägt zu sein, je frischer die Infektion und je besser die Behandlung war. Bei der Paralyse ist die Beeinflußbarkeit am geringsten. *Eicke* und *Löwenberg* berichten ferner ebenfalls von unspezifischen Hemmungen bei tuberkulöser und eitriger Meningitis syphilisfreier Individuen sowie bei Rückenmarkstumoren bei aktiver, Wegfall der Hemmungen bei inaktiver Untersuchung. Auch *Kafka*[4]) stellt die Forderung auf, die WaR. mit aktivem und inaktivem Liquor anzustellen, und schließt aus einem mitgeteilten Fall, daß sich im Liquor thermolabile Hemmungskörper finden, die anscheinend, wenn sie in großer Menge vorhanden sind, Eigenhemmung des Liquors hervorrufen, in geringer Menge aber die WaR. des Liquors zu verstärken geeignet sind. *Eicke*[5]) hat über die Hitzebeständigkeit dieses Hemmungskörpers Untersuchungen angestellt. Er fand, daß von 62 von Paralytischen stammenden Lumbalflüssigkeiten 29 nur bis zu einer Erhitzung

von 56° noch positiv reagierten, 26 noch bei 60°, während unter 28 Fällen von Syphilis cerebrospinalis nur 2 noch bei 60° positiv reagierten, keiner mehr bei 66° und von 12 Fällen von Syphilis II keiner mehr bei 60 und 66° positiv reagierte. In der gleichen und in einer späteren Arbeit[6]) macht *Eicke* ferner die Mitteilung, daß Paralysen mit negativer WaR. im Blut serologisch auch im Liquor eine Sonderstellung einzunehmen scheinen, indem bei 8 Paralysen mit negativer WaR. im Blute die WaR. im Liquor nach Inaktivierung negativ ausfiel oder doch eine wesentliche Abschwächung erfuhr, bei aktiver Untersuchung dagegen stark positiv war. Über unspezifische Hemmungen bei aktiver Liquoruntersuchung berichtet auch *Langer*[7]), vor allem bei Säuglingen, weshalb er zur Sicherung neben der aktiven auch die inaktive Untersuchung fordert. *Sachs*[8]) glaubt nach eigenen Erfahrungen freilich, daß unspezifische Hemmungen auch im aktiven Liquor, soweit sie überhaupt vorkommen, zu den allergrößten Seltenheiten gehören und hauptsächlich bei hochgradigen meningitischen Prozessen gefunden werden. Ein Verzicht auf die aktive Untersuchung aber würde die Empfindlichkeit der WaR. im Liquor allzusehr herabsetzen.

Die praktische und theoretische Wichtigkeit der Frage hat uns veranlaßt, seit etwas mehr als Jahresfrist mit jedem Liquor nicht nur aktiv, sondern, soweit die eingesandte Menge reichte, auch inaktiv die WaR. anzustellen, und zwar völlig einheitlich, ausgewertet von 0,2—1,0. Die Reaktion wurde mit Viertelsmengen ausgeführt (von den Laborantinnen der Klinik, Frl. *Düll* und Frl. *Reebs*) unter Verwendung eines cholesterinierten Rinderherzextraktes nach *Sachs*. Das Inaktivieren geschah durch Einbringen der Punktate in das Wasserbad von 55—56° für eine halbe Stunde.

Die Untersuchungen erstrecken sich auf 1218 Punktate. Davon reagierten 878 glatt negativ, die übrigen 340 verteilen sich auf 99 Fälle, von denen der größte Teil im Laufe einer Kur mehrfach, teilweise bis zu 8 mal, einmal auch 11 mal, lumbalpunktiert wurden. Über diese 99 Fälle soll im folgenden etwas eingehender berichtet werden.

Unspezifische Reaktionen wurden weder bei aktiver noch inaktiver Untersuchung beobachtet.

So wurden 140 Lumbalpunktate untersucht von Kranken, bei denen weder eine verdächtige Anamnese noch irgendein für Syphilis sicher verwertbarer Befund vorlag. Kein einziges von diesen Punktaten reagierte im aktiven Zustand auch nur schwach positiv. Darunter befinden sich Fälle von Go., spitzen Kondylomen, Herpes zoster, Apoplexien, funktionellen Psychosen und Neurosen, Hirn- und Rückenmarkstumoren, Meningitiden, Encephalitis und Myelitis, Encephalitis lethargica, multipler Sklerose, Ekzem. Tuberkulöse Meningitiden finden sich nicht darunter, dagegen reagierte ein Fall von Poliomyelitis mit ungewöhnlich starken Eiweißreaktionen aktiv ebenfalls vollständig negativ.

Nach diesen Ergebnissen können wir also eher die Angaben von *Sachs* bestätigen als die von *Lesser* und *Langer**).

Die übrigen 1078 Punktate stammen sämtlich von Patienten, bei denen eine syphilitische Infektion stattgefunden hat.

53 Punktionen davon fallen auf *Syphilis I*: Hierbei wurde kein einziges Mal eine positive Reaktion im Liquor beobachtet.

---

*) Bemerkenswert ist in diesem Zusammenhang, daß die *Hydrocelenflüssigkeit* bei einem Fall mit positiver WaR. im Blut (Primärsyphilis) bei aktiver Untersuchung + bei 0,2 reagierte, bei inaktiver Untersuchung dagegen negativ von 0,2—1,0.

367 Punktionen wurden gemacht bei *Syphilis II mit frischen Erscheinungen.* Davon waren 269 aktiv und inaktiv negativ, die übrigen 98 verteilten sich auf 24 Kranke, bei denen die WaR. im Liquor das eine oder andere Mal positiv ausgefallen ist. Alle 24 Patienten hatten frische syphilitische Erscheinungen (Papeln, Exantheme); die WaR. war bei allen zu Beginn der Kur positiv, sämtliche machten die 1. Kur durch.

81 mal wurde der Liquor aktiv und inaktiv untersucht, 17 mal nur aktiv. Unter den 81 Punktaten finden sich 37 aktiv positive, 22 aktiv und inaktiv positive, so daß also 15 mal die WaR. nur aktiv positiv ausfiel. Unter den 22 aktiv und inaktiv positiven war außerdem der Ausfall im aktiv untersuchten Liquor 15 mal stärker als im inaktiv untersuchten. Die Unterschiede betrugen 12 mal einen Auswertungsgrad, 3 mal 2 Auswertungsgrade; stärkere Unterschiede fanden sich nicht. Was den Auswertungsgrad der nur aktiv positiven Punktate anlangt, so betrug derselbe 2 mal 0,2; 1 mal 0,4; 6 mal 0,6; 4 mal 0,8 und 8 mal 1,0. In allen bis auf 7 Fälle, bei denen aber die Beobachtung nicht abgeschlossen werden konnte resp. noch nicht abgeschlossen ist, war die WaR. im Liquor am Schlusse der Kur negativ geworden, in 6 Fällen verschwand zuerst die Reaktion im inaktivierten Liquor, nie verschwand die Reaktion im aktiv untersuchten Liquor zuerst oder wurde zuerst schwächer; von den erwähnten 7 Fällen waren 5 im inaktivierten Liquor negativ geworden, 2 sind noch aktiv und inaktiv positiv. Erwähnung verdient noch die Beobachtung, daß sich 2 mal ein positiver Ausfall der WaR. im inaktivierten Liquor bei bereits negativ gewordener Seroreaktion im Blute fand.

Die gleiche Betrachtung für die *Syphilis latens-Gruppe* ergibt folgendes: Sie umfaßt 563 Punktionen, wovon 422 völlig negativ aktiv und inaktiv ausfielen, die übrigen 161 verteilen sich auf 38 Kranke, bei denen der Liquor während der Beobachtungszeit wenigstens einmal bei aktiver und inaktiver Untersuchung positiv reagierte. Bei allen Patienten lag die Infektion mehr als 1 Jahr zurück, bei 33 war die WaR. im Blut zu Beginn der Kur positiv, in 5 Fällen dauernd negativ.

127 mal wurde der Liquor aktiv und inaktiv untersucht, 34 mal nur aktiv. Unter den 127 Punktaten finden sich 107 aktiv positive, 94 aktiv und inaktiv positive; unter den 94 aktiv und inaktiv positiven war außerdem der Ausfall der WaR. im aktiv untersuchten Liquor 39 mal stärker als im inaktiv untersuchten, die Unterschiede betrugen 28 mal einen Auswertungsgrad, 10 mal 2 Auswertungsgrade, 1 mal 3 Auswertungsgrade, stärkere Unterschiede fanden sich nicht. Bei 34 Patienten konnte der Erfolg der Kur durch öftere Punktionen während und nach der Behandlung kontrolliert werden: nur bei 7 war die WaR. am Schluß der Kur aktiv und inaktiv negativ geworden, bei 4 nur im inaktivierten Liquor, während sie alle 4 aktiv noch bei 0,8 + reagierte, bei den übrigen 13 war sie im aktiven und inaktiven Liquor noch positiv und gegen die Ausgangswerte nur geringfügig gebessert. Die Behandlungserfolge sind also in dieser Gruppe wesentlich schlechter als in der vorhergehenden. In dieser Gruppe fand sich bei 8 Fällen 20 mal eine positive Reaktion im inaktivierten Liquor bei negativer Seroreaktion im Blut, darunter 7 mal ein Unterschied um einen Auswertungsgrad zugunsten des aktiv positiven Liquors, je 1 mal um 2 und 3 Auswertungsgrade. — Der Auswertungsgrad der 13 nur aktiv positiven Punktate endlich betrug 1 mal 0,2; 1 mal 0,6; 8 mal 0,8 und 2 mal 1,0*).

*) Ein Liquor hatte bei der ersten Untersuchung + bei 0,2 im aktiven Zustande reagiert (die Liquorkontrolle war bei der Ablesung negativ), im inaktiven

Nur 15 Punktionen stammen von Kranken mit *Spätsyphilis III*, davon war eine positiv: aktiv bei 0,4; inaktiv bei 0,6. Die Infektion lag 30 Jahre zurück.

Von 10 Fällen von *Syphilis cerebrospinalis* wurde bei 6 der Liquor aktiv und inaktiv untersucht: einer war negativ, von den 5 übrigen fand sich 2 mal kein Unterschied, 2 mal ein Unterschied um einen Auswertungsgrad, 1 mal ein sehr deutlicher Unterschied aktiv: 0 ± + ? + + (0); inaktiv 0 ± ± ± ± (0), die WaR. im Blut war bei diesem Fall 0. Die klinische Diagnose lautet auf Syphilis des inneren Ohres.

14 positive Punktionen entfallen auf 8 Fälle von *Tabes dorsalis*; 9 mal wurde der Liquor aktiv und inaktiv untersucht: es fand sich nur 2 mal ein Unterschied um einen Auswertungsgrad, eine isoliert aktiv positive WaR. wurde nicht beobachtet.

Die letzte Gruppe umfaßt 18 Fälle von *progressiver Paralyse* mit 53 positiven Punktionen, wovon 47 aktiv und inaktiv untersucht wurden. Hierunter befindet sich kein Fall mit einem aktiv negativen Liquor.

Bei 6 Fällen fand sich ein Unterschied zugunsten des aktiv untersuchten Liquors, bei 3 Fällen um einen Auswertungsgrad (bei 1 Fall 3 mal beobachtet), bei weiteren 2 Fällen um 2 Auswertungsgrade (bei einem 2 mal beobachtet), beim 6. Fall der im ganzen 11 mal lumbalpunktiert worden ist, 3 mal um einen, 1 mal um 2 Auswertungsgrade.

Unter diesen 18 Fällen finden sich 2 mit negativer Seroreaktion: Nicht nur die WaR. ist mit allen 3 Extrakten negativ, sondern auch die SGR. bei Ablesung nach 20 Stunden Brutschrank und weiteren 24 Stunden Zimmertemperatur, desgleichen bei einem Fall auch MTR. 0, auch bei Ablesung als Flockung. Bei dem einen Fall — jeder wurde am gleichen Tage venä- und lumbalpunktiert — war WaR. aktiv und inaktiv + bei 0,2, bei dem zweiten WaR. aktiv + bei 0,8, inaktiv + bei 0,4: Hier war sogar der Ausfall im inaktivierten Liquor um 2 Auswertungsgrade stärker als im aktiven. Ein solches Verhalten des Liquors, daß die WaR. in der erhitzten Spinalflüssigkeit stärker positiv reagiert als in der unerhitzten, wurde nur noch 1 mal beobachtet — ebenfalls bei einer paralytischen: WaR. aktiv + bei 0,4, inaktiv + bei 0,2, WaR. im Blut dauernd positiv.

Der Übersicht halber stelle ich die Unterschiede im Ausfall der WaR. bei aktiver und inaktiver Untersuchung nochmals für die 3 größeren Gruppen: Syphilis II und latens sowie für die progressive Paralyse, in einer Tabelle zusammen:

	Anzahl der vergleichend untersuchten aktiv positiven Punktate	Unterschied in der Häufigkeit der positiven Ausfälle bei aktiv und inaktiv Untersuchten		Anzahl der vergleichend untersuchten aktiv u. inaktiv positiven Punktate	Unterschiede im Stärkeausfall der positiven Reaktion	
		Anzahl	%		Anzahl	%
Syphilis II . . .	37	15	40,5	22	15	68,2
Syphilis latens .	107	13	10,0	94	39	41,5
Progr. Paralyse .	47	—	—	47	12	25,5

0 von 0,2—1,0; bei der zweiten Untersuchung reagierte das gleiche Punktat auch im aktiven Zustande 0 von 0,2—1,0. Das abweichende Verhalten bei erster und zweiter Untersuchung war durch den Extrakt verschuldet, der bei der ersten Untersuchung stark gehemmt hatte. — Als einzig dastehenden Fall fanden wir ein Lumbalpunktat im aktiven Zustande + bei 0,2 reagierend (mit gelöster Kontrolle) und im inaktiven Zustand Eigenhemmung zeigend.

Zusammenfassung.

1. In Übereinstimmung mit *Eicke* und *Löwenberg* läßt auch unser Material erkennen, daß Unterschiede im Ausfall der Reaktion bei aktiver und inaktiver Untersuchung hauptsächlich bei Fällen von Frühsyphilis sich ergeben, und zwar in dem Sinne, daß der inaktivierte Liquor schwächer und weniger häufig positiv reagiert als der aktive. Die Reaktion im inaktivierten Liquor wird häufig im Laufe der Behandlung zuerst schwächer und verschwindet eher.

2. Mit dem Alter der Infektion, vor allem bei vernachlässigter Behandlung, nehmen diese Unterschiede ab (Fälle von Lues latens), um bei den späteren Erkrankungen des ZNS., vor allem bei der progressiven Paralyse, fast ganz zu verschwinden.

3. Die Angabe *Eickes*, daß in Fällen von progressiver Paralyse mit negativer WaR. im Blute nür im aktiven Liquor eine positive WaR. sich finde, im inaktivierten eine negative oder doch wesentlich abgeschwächte, können wir an Hand von allerdings nur 2 solchen Fällen nicht bestätigen; jedenfalls stellt *Eickes* Beobachtung hiernach nicht eine ausschließliche Regel dar.

4. Unspezifische Reaktionen konnten wir bei aktiver Untersuchung von 140 Kontrollfällen, worunter sich auch solche mit stärkster Eiweißvermehrung befanden, nicht feststellen.

5. Wir halten deshalb die Gefahr von falschen Diagnosen infolge aktiver Liquoruntersuchung nicht für so groß, um der inaktiven Untersuchung den Vorrang vor der aktiven zu geben, möchten aber, vor allem mit Rücksicht auf die Unterschiede bei den verschiedenen Syphilisstadien und der weiteren Klärung der Frage wegen, mit den bisherigen Untersuchern den Rat geben, jeden Liquor aktiv und inaktiv zu untersuchen, mit der Einschränkung, bei geringer Liquormenge der Empfindlichkeit der Reaktion zuliebe nur aktiv zu untersuchen, jedenfalls nicht ausschließlich im inaktivierten Zustande.

Literatur.

[1]) *Lesser*, Arch. f. Dermatol. u. Syphilis, Orig. **131**, 87. 1921. — [2]) *Eicke* u. *Löwenberg*, Med. Klinik Jg. 17, Nr. 14, S. 414. 1921. — [3]) *Rizzo*, Arch. di biol. norm. e. patol. Bd. **44**, H. 1—3. 1920 [zitiert nach *Kafka*[4])]. — [4]) *Kafka*, Med. Klinik Jg. 17, Nr. 34, S. 1029. 1921. — [5]) *Eicke*, Ebenda Nr. 42, S. 1269. 1921. — [6]) *Eicke*, Zeitschr. f. d. ges. Neurol. u. Psychiatrie **75**, 234. 1922. — [7]) *Langer*, Dtsch. med. Wochenschr. Jg. 47, Nr. 45, S. 1356. 1922. — [8]) *Sachs*, Arch. f. Dermatol. u. Syphilis **138**, 61. 1922. — [9]) *Kafka*, Med. Klinik 1923, Jg. 19, S. 906. — [10]) *Eskuchen*, Münch. med. Wochenschr. Jg. 70, Nr. 17, S. 527. 1923. — [11]) *Rizzo*, Cervello Jg. 1, Nr. 5, S. 297. 1923 (ref. Wiss. Zentrlbl. f. Haut- usw. Krankheiten **9**, 403. 1923).

Über die Ausbreitungswege der Carcinommetastasen in der Haut.

Von
Dr. Shichiro Furuta (Nagoya).

(Aus dem Pathologischen Institut des Rudolf Virchow-Krankenhauses, Berlin [Prosektor: Dr. *Erwin Christeller*].)

Mit 2 Textabbildungen.

(*Eingegangen am 11. Februar 1924.*)

Im allgemeinen trifft man die Ansicht, daß Carcinommetastasen in der Haut ziemlich selten seien. In der sorgfältigen Zusammenstellung aller erreichbaren Literaturfälle durch *Kaufmann-Wolff* findet man nur 65 zusammengestellt. Aber *Kaufmann-Wolff* macht hierzu ganz richtig darauf aufmerksam, daß sicherlich viel mehr Fälle sich ereignen als veröffentlicht werden. Ich kann nach den Erfahrungen im hiesigen Institute voll bestätigen, daß sie durchaus nicht selten sind und sich an die verschiedensten Primärtumoren anschließen können.

Die erwähnte Vorstellung hängt vielleicht mit dem oft zitierten Satze zusammen, daß im allgemeinen alle diejenigen Organe selten der Sitz von Krebsmetastasen sein sollen, in denen primäre Krebse häufig sind, und umgekehrt. Für die Haut müßten danach in der Tat Krebsmetastasen ziemlich selten sein.

Analysiert man aber die einzelnen Tatsachen näher, die diesem Satz zugrunde liegen, so sieht man, daß von seiner Zuverlässigkeit nicht viel übrigbleibt. Zunächst müssen alle Organe aus der Betrachtung ausscheiden, die überhaupt nicht Sitz von Primärkrebsen sein können, weil sie gar kein Epithel enthalten, wie z. B. Milz, Lymphknoten, Knochenmark und Gehirn. Andere Organe, die selten Metastasen enthalten sollen, erweisen sich, wenn man sie nur sorgfältig prüft, als weit häufiger befallen, als angenommen wird. Besondere Beurteilung erfordern die Leber und die Lungen, da sie die Sammelbecken und sozusagen Filter für das gesamte venöse Blut sind. Es ist klar, daß diese Kreislaufsverhältnisse ihre erhöhte Erkrankungsfrequenz erklären.

Die Entstehung von Krebsmetastasen in einem Organ wird also beherrscht von seinem Platze im Kreislaufsystem und von seiner eigenen inneren Gefäßversorgung. Allerdings muß ich hier ganz absehen von den Implantationsmetastasen, welche durch direkte Einimpfung

krebsigen Materials in eine Hautwunde zustande kommen, sowie von den in der unmittelbaren Umgebung von primären Haut- und besonders Mammacarcinomen sich ausbreitenden Metastasen.

Von dispositionellen Faktoren, die für die Entstehung von Krebsmetastasen in der Haut wirksam wären, ist nur wenig bekannt, doch führt *Daus* an, daß sie sich z. B. an der Stelle von Pigmentnaevis, von senilen Warzen und von Angiomen entwickeln, *Schmidt*, daß herpetische Eruptionen der Krebsmetastasierung voraufgehen, und *Neustadt* macht Lymphstauungen für die Begünstigung von Metastasen in der Haut verantwortlich. *Kaufmann-Wolff* fügt dem noch hinzu, daß gelegentlich der Metastasenbildung Ödem, Herpes zoster, lichenoide oder erysipeloide Exantheme und urtikarielle Erscheinungen vorausgehen.

Es ist nur nicht ganz leicht zu entscheiden, ob alle diese Hautaffektionen erst eine Disposition zu Metastasen schaffen, oder ob sie schon die ersten Zeichen der bereits erfolgten Metastasierung sind. *König* nimmt letzteres an und spricht von einer fieberhaften, erysipelartigen Dermatitis als dem Vorstadium der Knötchenbildung.

Bleiben, abgesehen von diesen erworbenen Dispositionsfaktoren, für die Häufigkeit der Metastasenbildung nur die Kreislaufsverhältnisse eines Organes als ausschlaggebend übrig, so wollen wir in Betracht ziehen, wie es hiermit an der Haut bestellt ist.

Der Verbreitungsweg, der von den meisten Autoren für die Hautmetastasen angegeben wird, ist der Lymphweg. *Unna* hat dafür den treffenden Ausdruck „*carcinomatöser Lymphbahninfarkt der Cutis*“ geprägt. *Neustadt* hat diesen Begriff übernommen; *Offergeld* und *Schierge* nehmen ebenfalls eine lymphogene Ausbreitung an. *Geipel* hat, obgleich in der Sache übereinstimmend, in dem Namen „krebsige Lymphangitis der Haut“ zum Ausdruck bringen wollen, daß dieser Ausbreitungsweg dem Lymphgefäßkrebs innerer Organe gleiche. *Daus* macht, worauf ich noch besonders hinweisen möchte, darauf aufmerksam, daß dieser lymphogene Krebszellentransport in der Haut ein retrograder sein müsse. Schließlich hat *Kaufmann-Wolff* einen schönen histologischen Beweis für die Richtigkeit der lymphogenen Theorie der Hautmetastasen gegeben, indem sie ein mit Krebszellen gefülltes Lymphgefäß der Cutis mit seiner noch erhaltenen endothelialen Auskleidung abbildete. Vereinzelt steht *Kreibich*, der eine *hämatogene* Ausbreitung für seinen Fall annimmt.

Ein ganz neuer, eigenartiger Gesichtspunkt wurde in diese Frage von *Askanazy* hereingetragen. Er konnte an einem Falle, dessen Hautknoten während des Lebens Schmerzhaftigkeit verursacht hatten, nachweisen, daß die Krebsmetastasen in ihrer Ausbreitung den Hautnervenstämmen folgten und Perineurium und Nervenfasern durchsetzten. *Askanazy* nimmt im übrigen ebenfalls eine lymphogene Entstehung der von ihm untersuchten Metastasen an und fand viele Lymphgefäße von Krebszellen erfüllt, weist aber, gerade mit Bezug auf die klinischen Symptome, auf die enge Beziehung des Krebswachstums zu den Nervenausbreitungen hin.

Am geeignetsten für das Studium dieser Ausbreitungswege dürften wohl solche Fälle sein, in denen sich nicht nur einzelne Krebsmetastasen in der Haut finden, sondern in denen die Haut in ganz genereller Weise mit sehr zahlreichen Krebsmetastasen besetzt gefunden wird.

Einen solchen ganz besonders reichlich entwickelten Fall konnte ich vor kurzem im Pathologischen Institut des Rudolf Virchow-Krankenhauses zu Berlin beobachten.

51 jähr. Näherin M. H. Mitte September auf die erste innere Abteilung aufgenommen[1]).

Stammt aus unbelasteter Familie, seit dem 17. Jahre regelmäßig menstruiert, keine Kinder und keine Fehlgeburten, Menopause mit 42 Jahren. 8 Jahre später plötzlich Uterusblutungen, wonach die Gebärmutter wegen einer Geschwulst entfernt wurde. Seit etwa 6 Wochen zugleich mit „Pickeln" über den ganzen Körper Schmerzen, besonders im Gesäß und linken Bein. Die „Pickel" breiteten sich, von der Brust anfangend, über Hals, später Arme und Bauchhaut hin aus. Wegen zunehmender Schmerzen Krankenhausaufnahme.

Status: Pat. sehr elend. Kein Fettpolster. Haut und sichtbare Schleimhäute schlecht durchblutet. Keine Dyspnoë und Cyanose. In der Haut des Rumpfes und des Bauches zahlreiche, mit der Haut gut verschiebliche Knoten von Kirschkerngröße, teilweise auch etwas größer, *zum Teil druckempfindlich und gerötet, zum Teil reizlos*; besonders großer Knoten am 7. Halswirbel. In der linken Supraclaviculargrube einige harte Drüsen. Ödematöse Schwellung des ganzen rechten Beines. — Augen und Ohren: o. B. — Hals und Rachenorgane: o. B.

Lungen und Herz normal. Leib etwas aufgetrieben. Breite alte Laparatomienarbe von Nabel bis Symphyse. Leber, Milz, Blase, Mastdarm, Nervensystem, Urin: normal.

21. IX. Hautmetastasen vermehrt und vergrößert, beginnen z. T. zu exulcerieren. Zunahme der Schwellung des rechten Beines. — 9. X. Pat. *klagt über Schmerzen, besonders auf dem Rücken an den Hautknoten, auf denen Pat. liegt.* Teilweise Exulceration der Knoten am Rücken. Pat. ist fünfmal mit Röntgen bestrahlt worden. — 20. X. Durch Veronal (rectal) *Schmerzen* geringer. — 24. X. Temperatur über 38°; Durchfälle. — 31. X. Temperatur langsam abgesunken. Allgemeinzustand äußerst schlecht. Öfters Erbrechen grüngelblicher Flüssigkeit. Hautmetastasen in letzter Zeit stark gewachsen. — 2. XI. Exitus letalis.

Am Tage nach dem Tode *Obduktion.*

Hier nur die *Sektionsdiagnose* (Obduktionsnummer 1124/23). — Hauptkrankheit: *Rezidiv nach Uteruscarcinom.*

Todesursache: *Allgemeine Carcinose. Kachexie.*

Gewicht: 43 kg. Gesamtlänge: 1,57 m.

Schwere Kachexie. Subcutane Krebsmetastasen besonders am Rumpf, auch an den Mammae. Ödem beider Beine, besonders des rechten. Allgemeine Anämie. — Braune Atrophie des Herzens, mehrere kirschkern- bis pflaumengroße subepikardiale Metastasen. Gallertige Atrophie des Herzfettes. Mäßige Sklerose der Aorta. — Geringes Emphysem beider Lungenoberlappen. Atelektase des rechten Unterlappens. Vereinzelte ganz flache Krebsmetastasen der rechten Pleura. Hydrothorax $^1/_3$ l. Ödem beider Lungen. Carcinommetastasen in den Cervicallymphknoten. — Metastasen der retroperitonealen und aller übrigen Lymphknoten. Ausgedehnte Verwachsungen in der Beckenhöhle. Carcinose des Netzes. Atrophie und starke Lappung der Milz. Gallertmark im Femur. — Reichlich gänseeigroße Carcinommetastase der linken Nebenniere, kirschgroße in der rechten. Krebsknoten in der Nierenkapsel beiderseits. Beginnende Hydronephose und Pyelitis, Glomerulonephritis. Cystitis und Ödem der Blasenschleimhaut. — Mehrere ulcerierte, Primärtumoren ähnliche Krebsmetastasen im Kolon. —

[1]) Ich danke Herrn Geheimrat *Kuttner* für die freundliche Überlassung der klinischen Angaben.

Starke Schnürfurche und braune Atrophie der Leber. Kleiner Krebsknoten an der Leberkapsel. — Großer, knotiger Kolloidkropf der Schilddrüse. — Status nach supravaginaler Totalexstirpation des Uterus. Kindskopfgroßes, lokales Rezidiv, Carcinom im Douglas.

Es geht hieraus hervor, daß die Kranke, nachdem ihr wegen Gebärmutterkrebses der Uterus total entfernt worden war, an einem all-

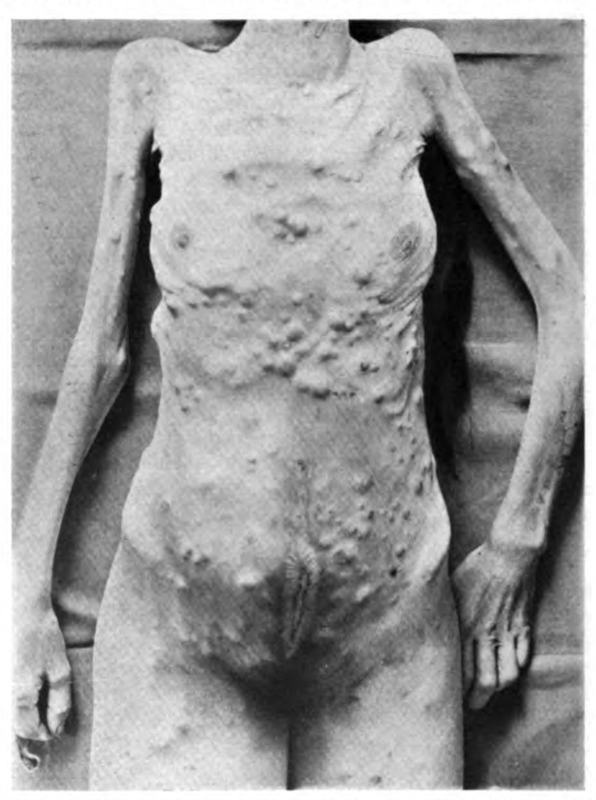


Abb. 1. Ansicht der Krebsmetastasen und der Operationsnarbe nach Uteruskrebsexstirpation. — Aufnahme der Leiche.

gemeinen ausgebreiteten Carcinomrezidiv und schwerer Kachexie zugrunde ging.

Besondere eingehendere Beschreibung erfordern nur die ungewöhnlich ausgebreiteten Krebsmetastasen in der Haut. (S. Abb. 1.)

Diese sind durchschnittlich pfefferkorn- und erbsengroß, bis zur Größe einer Kirsche oder gar Pflaume, sämtlich derb, fast von der Härte eines Fibroms, abgerundet kugelig oder eiförmig, ohne Höcker; mit der Epidermis fest verbunden, dagegen auf der subcutanen Unterlage leicht verschieblich; gelblichgrau wie die umgebende Haut, jedoch nicht selten von einem unscharfen, leicht verdunkelten, grauroten Hofe

umgeben. Die größten von ihnen sind in auffälliger Weise im Zentrum der Oberfläche mit einer sanften Delle versehen, ähnlich dem Krebsnabel mancher Krebsmetastasen innerer Organe. Viele der ganz kleinen subcutanen Krebsknoten sind nur mit Mühe mit bloßem Auge, viel besser mit dem tastenden Finger wahrzunehmen. Am größten und zahlreichsten sind sie an Brust, Bauch und Rücken vorhanden, in abnehmender Zahl und Größe noch an Hals, Gesicht und Schultern, auch an Oberarmen und Oberschenkeln. Dagegen fehlen sie fast ganz an den Enden der Extremitäten, von Ellenbogen und Knien an.

Von besonderem Interesse ist die in ganz deutlicher Weise *gruppierte Anordnung der Knoten.* Eine deutliche derartige Gruppe befindet sich in der Mittellinie in mittlerer Sternalhöhe. Im unteren Abschnitte der Brust und in der oberen Bauchregion sind die Knoten in *kurzen, etwa wagerecht verlaufenden Ketten* angeordnet, in der unteren Bauchregion, besonders links, in *Reihen,* die etwa *von hinten lateral oben nach vorn medial unten* verlaufen.

Die ganze Mittelpartie der oberen Bauchregion wurde, um diese Verhältnisse genauer untersuchen zu können, in Kaiserlingscher Flüssigkeit konserviert. Da es möglich erschien, aus dieser gruppen- und reihenförmigen Anordnung Schlüsse auf den Weg der Entstehung und Verbreitung der Hautmetastasen zu ziehen, so wurde die Präparation von der Unterfläche her vorgenommen.

Die oberflächlichen Blutgefäße der Brust- und Bauchhaut haben, nach den Darstellungen in *Cornings* Topographischer Anatomie und in *Rauber-Kopsch*'s Lehrbuch der Anatomie, einen differenten Verlauf: Die *Arterien* werden dargestellt durch die Art. epigastrica inferior, die von der Leistenbeuge her kommt, und durch die Art. epigastrica superior, die der Endast der Art. mammaria interna ist. Beide Arterien verlaufen *vertikal* und senden, bevor sie miteinander kommunizieren, zahlreiche aber ganz kurze Ästchen nach beiden Seiten hin. Die *Venen,* gleichen Namens mit den Arterien, zeigen ebenfalls in ihren Hauptzweigen vertikale Verlaufsrichtung, wenn auch zahlreiche schwache, anastomisierende Ausläufer quer hin und her verlaufen. Diesem *senkrechten* Verlauf der Blutgefäße gegenüber haben die oberflächlichen *Lymphbahnen* der vorderen Rumpfwand einen *strahlenbündel*artigen Verlauf. Die der Brustwand konvergieren zu der Achselhöhle und deren Lymphknoten hin, die der Bauchwand sämtlich zu den Leistenbeugenlymphknoten hin; etwa in der Linie des Rippenbogens liegt die allerdings vielfach durch Anastomosen überquerte Grenzlinie zwischen diesen beiden Abflußgebieten. Aus diesem Verlaufe der Lymphbahnen ergibt sich, daß sie im unteren Brustabschnitt vorn etwa *horizontal* verlaufen, während sie im Bauchabschnitt *von hinten oben lateral nach vorn unten medial* ziehen.

Vergleicht man damit die Anordnung der Hautmetastasen in meinem Falle (s. Abb.), so erkennt man, daß sie *im wesentlichen dem Verlaufe der Lymphbahnen folgen.* Diese Annahme wird noch bestätigt und in einem wesentlichen Punkte ergänzt durch die *mikroskopische Untersuchung.*

Mehrere hierzu ausgewählte Knoten der Bauchhaut wurden untereinander und mit der Haut im Zusammenhang eingebettet und in eine Stufenserie zerlegt. Hierbei zeigt zunächst der Vergleich der Hautmetastasen mit Schnitten aus dem lokalen Beckenrezidiv und aus den Metastasen im Darm, daß der Typus des Krebses überall gleich ist.

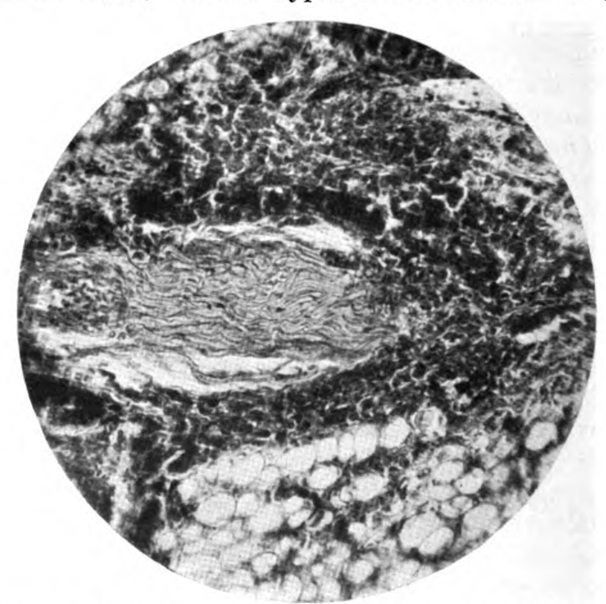


Abb. 2. Aus einem metastatischen Krebsknoten der Cutis. — Krebsentwicklung im Perineurium eines *Hautnerven* und in den Maschen des Fettgewebes. Haematoxylin-Eosin. Zeiß-Objektiv D. Abbescher Kondensor. Grünfilter. Vergrößerung 170 : 1.

Die Krebszapfen sind kompakt aus ziemlich kleinen polygonalen Zellen zusammengesetzt; die Krebshaufen sind von reichlichem, faserreichen Stroma umgeben, so daß man den Tumor als ein *Carcinoma simplex solidum* bezeichnen kann.

Die Hautknoten liegen subcutan, rings von Fettgewebsläppchen umgeben, unterhalb der Drüsen und Haarzwiebeln. Die *größeren* Knoten sind kompakt, scharf begrenzt und rundlich, an einige schließt sich nach einer Seite hin eine mehr lockere, infiltrierende Durchsetzung des Fettgewebes mit Krebszellen an. Die benachbarten kleinen Venenstämmchen sind sehr hyperämisch, aber nirgends von Krebs infiltriert. An den *kleineren* Knoten ist die Begrenzung manchmal weniger scharf und der Typus der maschigen Infiltration des Fettgewebes mehr aus-

gesprochen. An 2 Stellen der Serie sieht man im Innern der Krebsknoten, doch exzentrisch gelegen, ein kräftiges *Nervenstämmchen*, dessen perineurale Lymphscheide von Krebszellen ausgefüllt ist (s. Abb. 2). Von hier aus dringen Krebszellengruppen wieder ins Fettgewebsmaschenwerk vor.

Dieser Befund erinnert in allen Einzelheiten an die von *Askanazy* gegebene Beschreibung. Er zeigt als 2. Fall, daß dessen Beobachtung nicht vereinzelt ist, sondern daß die Krebszellen in der Haut öfter eine solche besondere Beziehung zu den Hautnerven gewinnen können. Wie dort, so wiesen auch hier die heftigen, zunehmenden Schmerzen an den Krebsknoten auf diese anatomische Beziehung bereits während des Lebens hin[1]).

Doch ist es wohl kaum möglich, für die gesamte Ausbreitung der Hautmetastasen den Weg nur entlang den Nervenverzweigungen anzunehmen. Auch *Askanazy* sah außer den perineuralen Infiltraten viele Lymphgefäße mit Tumorzellen gefüllt. In meinem Fall ist ebenfalls eine lymphogene Ausbreitung neben der perineuralen anzunehmen, auf Grund sowohl der oben geschilderten topographischen Verlaufsrichtung der Knotenreihen, als auch des histologischen Befundes. Schließlich ist doch auch die Ausbreitung in dem perineuralen Raume ihrem Wesen nach eine lymphogene.

Wir müssen uns klar machen, daß wir nur eine kurze Strecke des gesamten Weges überblicken, den die Krebszellen vom Primärherde aus zurücklegen, gerade nur so viel, wie durch die haften gebliebenen und ausgewachsenen Geschwulstelemente für die Dauer markiert worden ist. Wenn man von einer ausschließlich lymphogenen Entstehung der Hautmetastasen sprechen wollte, so vergäße man, daß direkte Lymphgefäßverbindungen vom Uterus zur Haut und über die gesamte Körperhaut hinweg gar nicht bestehen, und daß sicherlich zunächst ein streckenweiser Blutwegtransport eingeschaltet gewesen sein muß, ehe der Übergang auf die Hautlymphbahnen erfolgte. Auch ist auf der anderen Seite zu bedenken, daß allem Anschein nach der Weg mit der Verteilung über die subcutanen Lymphbahnnetze nicht beendet gewesen ist, sondern daß auch dann noch Krebszellen die feinen intercellulären Saftspalten des Gewebes zu überschwemmen versuchten. Dies zeigt sich deutlich an der stellenweise maschenförmigen Ausbreitung der Krebszellen im Fettgewebe. Nur sind hier offenbar die Wachstumsbedingungen weniger günstige und deswegen zeigt sich diese Art der Ausbreitung mehr an den klein gebliebenen Haut-

[1]) Daß dagegen in den meisten anderen Fällen ein solcher Zusammenhang zwischen Hautknoten und Nerven nicht zu bestehen scheint, dafür sprechen übereinstimmende Angaben, daß sie gewöhnlich nicht schmerzhaft sind (z. B. *Fillié*, *Laache*, *Stropeni*).

metastasen, oder es ist hier überhaupt nicht zum Auswachsen von Knoten gekommen.

So muß man wohl auf Grund gewissenhafter Prüfung der Befunde sagen, daß es schwer ist, eine ganz einheitliche Ausbreitungsart für die Krebsmetastasen der Haut anzunehmen. Wenn es sich auch bestätigt, daß die Mehrzahl der Forscher recht damit hat, von einer lymphogenen Ausbreitung zu sprechen, so ist damit doch das Problem nicht erschöpft und höchstens ein kleiner Teil des Weges bezeichnet. In Wirklichkeit gehen die Wege viel verschlungener. Nach anfänglichem Kreisen im Blute wird der Lymphweg beschritten; wahrscheinlich ist hier die Ausbreitung sowohl mit dem Strom wie retrograd möglich, und schließlich geht die Aussaat auch auf die Saftspalten des Gewebes selbst über. Die Einschaltung der Nervenbahn als eines speziellen Teiles des Lymphbahnnetzes fügt sich mit in diesen Rahmen, kann aber seit *Askanazy* als eine besondere, auch klinisch gut charakterisierte Form der Krebsmetastasenausbreitung in der Haut herausgehoben werden.

Literatur.

[1]) *Askanazy, Max*, Berl. klin. Wochenschr. Nr. 46, 1912. — [2]) *Daus, S.*, Virchows Arch. f. pathol. Anat. u. Physiol. **190**, 196. 1907. — [3]) *Fillié, Hugo*, Dermatol. Wochenschr. **59**. 1914. — [4]) *Geipel, P.*, Arch. f. Dermatol. u. Syphilis **107**, 397. 1911. — [5]) *Kaufmann-Wolff*, Arch. f. Dermatol. u. Syphilis **114**, 709. 1913. — [6]) *Kreibich, C.*, Med. Klinik **38**, 1436. 1909. — [7]) *Laache*, Zeitschr. f. klin. Med. **77**. 1907. — [8]) *Rauber-Kopsch*, Lehrbuch der Anatomie, VII. Aufl., S. 719—20. 1906/1907. Lymphgefäße der Bauchdecken und der Schamgegend, S. 926. — [9]) *Montier, F.* u. *L. Marre*, Arch. de Medecine **32**, 433. 1910. — [10]) *Neustadt*, Dermatol. Zeitschr. 1912. — [11]) *Offergeld*, Monatsschr. f. Geburtsh. u. Gynäkol. **29**. 1909. — [12]) *Schmidt, A.*, Arch. f. Dermatol. u. Syphilis **70**, 321. 1904. — [13]) *Schierge*, Virchows Arch. f. pathol. Anat. u. Physiol. **237**. 1922. — [14]) *Stropeni, L.*, Zeitschr. f. Krebsforsch. **9**, 1. 1910.

Experimentelle Untersuchungen und kritische Erwägungen über die Ätiologie der Herpeserkrankungen.

Von

Dr. Giuseppe Mariani.

(Aus der Universitäts-Hautklinik in Pavia [Direktor: *U. Mantegazza*] und der Universitäts-Hautklinik in Cagliari[1]).

Mit Tafel I—V.

(Eingegangen am 26. November 1923.)

Die kritische Prüfung der Entwicklung des heutigen Standes unserer Kenntnisse von den Herpeserkrankungen führt zu dem Schlusse, daß zwei Gruppen von Herpessyndromen wohl zu unterscheiden sind; ihnen entsprechen die Bezeichnungen *Herpes* und *Zoster*. Der Name *Herpes* gebührt den Krankheitsformen, welche charakterisiert sind durch sehr kleine bis mittelgroße Bläschen, die in spärlicher Anzahl gruppiert auf einer geröteten Basis sitzen, manchmal in oberflächliche Pusteln sich verwandeln, nie gangränös werden, vor allem um die Mund- und die Ano-Genitalöffnungen oder in deren Nachbarschaft, manchmal auch auf den Schleimhäuten sitzen; die Krankheit hat einen Verlauf von wenigen Tagen; die Allgemeinsymptome sind meist sehr leicht, manchmal aber ernster; Rezidive häufig; die Krankheit hinterläßt nur unbedeutende oder gar keine Spuren. Die Bezeichnung *Zoster* kommt den Krankheitsformen zu, die charakterisiert sind durch bläschenförmige, manchmal auch blasige Elemente von geringer bis beträchtlicher Größe, die manchmal in sehr großer Anzahl gruppiert auf einer geröteten Basis stehen, häufig pustulös oder hämorrhagisch werden, auch zur Hautgangrän führen können — vor allem auf der Haut, manchmal auch auf den Schleimhäuten, überall sitzen können, und zwar immer in einer Anordnung, die der Verbreitung eines oder mehrerer peripherer Nerven, manchmal

[1]) Den größten Teil der Versuche führte ich 1921/22 an der Universitätshautklinik zu Pavia aus, deren Leiter, Herrn Professor *Mantegazza*, ich meinen wärmsten Dank ausspreche, den anderen Teil der Versuche an der Universitätshautklinik zu *Cagliari*. Die Ergebnisse wurden z. T. gekürzt in der Sitzung der Med.-chirurg. Gesellschaft zu Pavia vom 9. VI. 1922 und auf der XX. Vereinigung der Ital. Gesellschaft für Dermat. zu Rom in der Sitzung vom 16. XII. 1922 vorgetragen. Herrn Dr. *Bruni* spreche ich für seine Mitarbeit bei einem Teile der Versuche an der Klinik zu *Pavia* meinen besten Dank aus. Der italienische Text wurde Juli 1923 an die Redaktion gesandt. Die Übersetzung besorgte Prof. *Juliusberg* (Braunschweig).

aber auch der Projektion einer oder mehrerer spinalen Wurzeln entspricht; der Verlauf ist relativ langsam (15—40 Tage); es bleiben immer mehr oder weniger ausgesprochene Narben zurück; Rezidive sind selten.

Alle diese Charakteristica haben, jedes für sich, nur einen relativen Wert, niemals einen so absoluten, um mit Sicherheit als spezifisches differentialdiagnostisches Element zu dienen, denn sie haben unzählige Grade und Variationen; nur ihre Gesamtheit gestattet fast immer die Einreihung in eine der beiden Gruppen; es kommen aber Fälle, besonders im Gesicht und in der Genito-Anal-Gegend vor, bei denen man vorsichtshalber die Entscheidung über die wahre Natur des Prozesses offen läßt.

Beide Gruppen enthalten ein Krankheitsbild, welches, deutlich charakterisiert durch die verschiedenen der Gruppe eigenen Elemente, sich auch vom pathogenetischen Standpunkte aus durch das anscheinende Fehlen irgendeiner veranlassenden Ursache für das Auftreten der Eruption differenzieren läßt; diese Krankheitseinheit ist nur auf eine spezifische Ursache, wahrscheinlich infektiöser Natur, zurückzuführen. Diese *idiopathischen* Formen, für die Herpesgruppe das Herpesfieber, für die Zostergruppe das Zosterfieber, stellen zwei in den großen Zügen der Prodromal-, der Eruptions-, der Regressions- und Reparationsperiode bei Ärzten und Laien wohlbekannte Krankheiten dar. Bekannt ist auch das oft deutlich epidemische Auftreten und die Ausbreitung des Zoster und ein sehr wichtiger, wenn auch nicht absoluter Differenzierungsfaktor für das Zosterfieber: die nach ihm zurückbleibende Immunität, während umgekehrt das Herpesfieber zu häufigen Rezidiven führen kann.

Diesen idiopathischen Formen stehen zwei große Gruppen herpetischer Eruptionen gegenüber, bei denen die verschiedenartigsten kausalen Elemente eine Rolle spielen; diesen kann man eine mehr oder weniger große, primäre oder sekundäre, prädisponierende oder auslösende Rolle zuschreiben, aber immer unter der Voraussetzung, daß die Hauterscheinungen innig gebunden sind an das in Betracht gezogene Agens und Nacherscheinungen im Anschluß an andere Affektionen oder einen präexistierenden und prädominierenden Zustand darstellen. Demgemäß gibt es die Gruppen der *symptomatischen* Herpes- und Zosterformen, die sich *morphologisch* nur schlecht von den idiopathischen Herpes- und Zosterformen trennen lassen; läßt man das kausale zur Diskussion stehende Element beiseite, so fehlen im allgemeinen diesen symptomatischen Formen die Prodromal- und Entwicklungselemente, welche für die entsprechenden Krankheitseinheiten Herpes und Zoster charakteristisch sind; sie treten sporadisch auf, sind anscheinend nicht kontagiös, sie rezidivieren in deutlichem Zusammenhang mit der bestimmenden Ursache; ihre Schwere, ihr Verlauf, die Verschiedenheiten

in Sitz und im Aussehen stehen alle in Beziehung zu dem sie provozierenden Reiz.

Diese Reize sind deutlich dieselben für die Gruppen der symptomatischen Herpes- und Zosterformen: verschiedene Infektionskrankheiten, direkte oder indirekte, infektiöse, toxische, traumatische Störungen des Nervensystems, solche, welche im Verlaufe spezifischer chronischer oder neoplastischer Krankheiten auftreten und die Ganglien, Wurzeln oder peripheren Nerven befallen oder komprimieren, in systematisierten zentralen oder peripheren Formen für alle neuralgischen Herpesfälle und für die neuralgischen Zosterfälle (oder zosteriformen neuralgischen Eruptionen); spezielle pathologische oder physiologische Zustände der männlichen oder weiblichen sexuellen Sphäre für die zahlreichen Formen des Herpes der Genitalien mit genitalem oder extragenitalem Sitz, die sehr häufig periodenweise rezidivieren und für die Zosterfälle, welche mit den Genitalnerven in Zusammenhang stehen oder Reflexe infolge einer sexuellen Dysfunktion darstellen; toxische Zustände endogenen (Dyskrasie) oder exogenen (Vergiftungen) Ursprungs für die symptomatischen Herpes- und Zosterfälle, wie Urämie, Glykosurie, Arsen- und Kohlenoxydvergiftung.

Die Pathogenese aller dieser Formen beherrscht die nicht abzuleugnende Bedeutung, welche dem Nervensystem als Verbreitungsweg oder zur Reflexwirkung auf die Haut oder die Schleimhäute für die verschiedenen Reize, welche man für die Erklärung dieser symptomatischen Formen zu Hilfe nehmen muß, offenbar zukommt. Der Mechanismus der Wirkung des Nervensystems ist schwer festzustellen und wird in verschiedener Weise erklärt: die einen denken an eine veränderte Funktion der den Trophismus bestimmter Hautbezirke regulierenden Nerven durch die Ganglienzellen beeinflussenden Traumen oder Toxine; andere lassen das Krankheitsbild durch einen entlang den Nerven absteigenden infektiösen oder toxischen entzündlichen Prozeß entstehen; andere wieder sprechen von einer vasomotorischen Reflexwirkung, welche sich durch den sensibel-motorischen Bogen auf der Haut geltend macht mittels eines Mechanismus, der dem analog ist, durch den die Urticaria erklärt wird; von vielen werden zwei Momente in Frage gezogen, nämlich die gleichzeitige oder zeitlich getrennte Wirkung eines das Nervensystem schädigenden Reizes und einer toxischen Ursache, die imstande ist, eine Hautreaktion vom Herpestypus auszulösen; die Haut würde gleichsam durch vorbereitende akute und chronische Nervenstörungen in bestimmten Territorien sensibilisiert, um dann in einer speziellen Weise auf gewisse toxische dermotrope Einflüsse zu reagieren.

Diese letztere Erklärung sagt nicht viel mehr als die anderen und ist so kompliziert, daß ihre Anhänger gezwungen sind, für eine Reihe

von Fällen dieselben zwei toxischen Einwirkungen anzunehmen. Wir befinden uns also auf einem Gebiete, auf welchem sich leicht mehr oder weniger verführerische Theorien aufstellen lassen, die aber schwierig wissenschaftlich zu begründen sind. Die Versuche, künstlich durch nervöse Schädigungen herpetische Eruptionen hervorzurufen, ergaben keine überzeugenden Resultate; wie wir sehen werden, sind die bei Autopsien von Menschen, welche kurz vor dem Tode herpetische Eruptionen gehabt haben, erhobenen Befunde viel überzeugender; aber diese bestätigen zwar die Beziehungen zwischen den Haut- und den Nervenveränderungen, ohne jedoch auf die Frage, warum nach so verschiedenen nervösen Veränderungen die bläschenförmigen Hauterscheinungen mit so konstanten klinischen Charakteren auftreten, eine Antwort zu geben.

Auf jeden Fall ist es sicher, daß die verschiedensten Ursachen auf dem Wege des Nervensystems ein gleiches Syndrom auf der Haut auslösen können und daß dieselben Ursachen durch einen analogen Mechanismus Hautsyndrome bald vom Typus des Herpes, bald von dem des Zoster veranlassen können.

Dieses Argument ist zweifellsohne eine starke Stütze für die mancherseits vertretende Ansicht, daß man zwischen den symptomatischen und essentiellen Herpes- und Zosterformen keine scharfe Grenze aufstellen könne, daß sie nur *die verschiedenen Ausdrucksweisen einer und derselben Krankheitsform* wären und daß im allgemeinen der Herpes nur einen abgeschwächten und reduzierten Zoster darstelle, entweder im Sinne einer geringeren Intensität und Verbreitung des bestimmenden Reizes oder noch wahrscheinlicher im Sinne einer Verschiedenheit in der Lokalisation der Wirkung des Reizes selbst: der Zoster säße primär in den Ganglien und hinteren Wurzeln, dagegen der Herpes primär in den Endästen der peripheren Nerven (Ganglio-Radiculitis oder -Neuritis).

Eine weitere Stütze der unitarischen Theorie sind die verschiedenen Anomalien im Auftreten und Verlauf der Zostereruptionen: Abweichungen von der Norm durch Gutartigkeit und Begrenzung der Hauterscheinungen, welche sich nur auf sehr kleine, schnell abheilende Gruppen, sehr kleine Gruppen sehr kleiner Bläschen beschränken, mit unbedeutender Symptomatologie, so daß sie der Beobachtung entgehen würden, wenn nicht die anderen Symptome dieser Affektion vorhanden wären (Zoster ohne herpetische Eruption), und welche abheilen, ohne Narben zu hinterlassen; Abweichungen durch den bilateralen, asymmetrischen oder symmetrischen Sitz der Hauterscheinungen, bei denen manchmal die Eruption eine vollständige Gürtelform annehmen kann; Abweichungen durch das sukzessive Auftreten multipler Zosteren oder demgegenüber zeitlich getrennte Rezidive von Herpeseruptionen mit allen Charakteren des Zoster, die dem Gesetz der Immunität nach Zoster zu widersprechen scheinen.

Die rezidivierenden Formen geben besonders zu differentialdiagnostischen Betrachtungen zwischen Herpes- und Zosterformen Anlaß; es sei an dieser Stelle bemerkt, daß manchmal herpetische Rezidive deswegen übersehen werden, weil sich nicht jedesmal der vollständige Symptomenkomplex wiederholt, sondern nur Teilgruppen von Symptomen auftreten, wobei einige sehr abgeschwächt sind oder ganz fehlen und wieder bei anderen Anfällen demselben Reiz gegenüber durch andere ersetzt werden (Wechsel der herpetischen Äquivalente).

Gibt es für die eine oder die andere Form der herpetischen Eruption charakteristische Elemente, um sie *mikroskopisch* zu unterscheiden? Unsere Kenntnisse über die anatomischen Veränderungen vom Typus des Zoster sind viel bessere als diejenigen vom Typus des Herpes simplex; das ist leicht verständlich, denn bei dem letzteren ist die Beschaffung des Materiales viel schwieriger; man muß auch an die anatomischen Differenzen des auf den Schleimhäuten oder den paramukösen Sitzen gelegenen Herpes denken gegenüber dem fast immer auf der Haut lokalisierten Zoster. Jedenfalls besteht keine Übereinstimmung über die Identität der Veränderungen oder wenigstens über die der anatomischen Basis bei beiden; einige nehmen an, daß es sich um identische, nur dem Grade nach verschiedene Prozesse handelt, andere wieder finden wichtige und wesentliche Differenzen im Sitze und im Typus der histologischen Veränderungen.

In beiden Fällen ist die Lokalisation ohne Zweifel, sowohl in der Epidermis (primär, essentiell) als auch in der Cutis (sekundär, reaktiv). In dieser Gefäßerweiterung, mehr oder weniger starkes Ödem und Durchtränkung der Gewebe, verschiedene entzündliche regressive Veränderungen der Gefäßwände, aus Lymphocyten und Polynucleären zusammengesetztes Infiltrat, all das beim Zoster stärker als beim Herpes simplex (besonders die Veränderungen an den Gefäßwänden, die thrombotischen Bildungen und die mehr oder weniger vollständigen Gefäßverschlüsse mit folgenden nekrotischen Prozessen). Der Streit bewegt sich vor allem um die Bildung des Bläschens: einige betonen, daß es sich beim Herpes vulgaris um wenig vom Ekzem abweichende Veränderungen handelt (intercelluläres Ödem und vakuoläre intracelluläre Degeneration), beim Zoster um eine Folge charakteristischer regressiver Erscheinungen, insbesondere um die kavitäre oder retikuläre und die globiforme Degeneration. Andere halten hingegen daran fest, daß, abgesehen von dem Grade der Erscheinungen, beim Herpes simplex und beim Zoster sich dieselben feineren regressiven Zellveränderungen finden, die zum großen Teil für diese Hautveränderungen nicht charakteristisch sind und in ihrer typischesten Ausbildung denen der Vaccine-Variola-Gruppe nahe stünden, und zwar vakuolisiertes trübes Protoplasma, homogenisierter Kern mit Schwund der Nukleolen; Protoplasma

und Kern zu einer Masse zusammengeschmolzen; Kern mit ans Zentrum oder an die Peripherie verlagerten, in eine kompakte Scholle zusammengedrängtem Chromatin, während der Rest ungefärbt oder opak erscheint; Zerstörung des Kernes mit im degenerierten Protoplasma unregelmäßig verstreuten Chromatinfragmenten; geschwellte, durch intercelluläres Ödem isolierte Zellen in Ballonform mit einem einzigen voluminösen oder mehreren durch direkte Teilung entstandenen Kernen mit mehr oder weniger ausgesprochenen Anzeichen einer Chromatindegeneration; Zusammenschmelzung benachbarter Zellen zu unregelmäßigen, homogenen, glasartigen, mit Chromatinblöcken und Chromatingranulis bestreuten Schollen.

Diese verschiedenen Degenerationen gehen im ganzen Stratum Malpighi, aber verschieden in Grad und Art je nach den verschiedenen Fällen und nach der Untersuchungszeit, vor sich; daher betonen die verschiedenen Beobachter das eine oder das andere der regressiven morphologischen Momente mehr. Jedenfalls ist die Frage noch nicht ganz gelöst und die morphologische Differenzierung noch ungenügend.

Es bleibt nur *das ätiologische Element* übrig, welches uns über die Unizität oder Multiplizität der pathogenen Agentien, auf die sich der Ursprung der herpetischen Eruptionen vom verschiedenen Typus beziehen lassen muß, eine Aufklärung geben kann. Die ätiologischen, besonders die experimentellen Untersuchungen stellen eines der wichtigsten und interessantesten Kapitel der modernen Pathologie dar und verdienen eine eingehendere Betrachtung.

I. *Zoster.*

Zahlreiche und wichtige Momente *klinischen* Charakters sprechen für die infektiöse Natur der idiopathischen Zostereruptionen (Febris zosteriana): die diese Zosterformen in der Regel begleitende Symptomatologie; ihr häufiges Auftreten zu bestimmten Jahreszeiten unter Begleitung ausgesprochener Epidermisveränderungen; die gleichzeitigen nervösen Erscheinungen, welche für entzündliche Veränderungen der verschiedenen sensiblen Leitungswege und der sympathischen Ganglien sprechen; die häufig festgestellten entzündlichen Veränderungen im Lumbalpunktat; die akute regionäre Lymphdrüsenschwellung; die Einheitlichkeit der Hautveränderungen gegenüber dem imponierenden Bilde der Allgemeinerscheinungen; die nach Überstehen des Zosters meist zurückbleibende Immunität; die Analogie und die Beziehungen zwischen Zoster und Varizellen auf der einen, der Polyomyelitis anterior auf der anderen Seite. Vom *pathologisch-anatomischen Standpunkte aus* fehlen nicht indirekte Argumente zur Stütze der infektiösen Natur des Zoster oder vielmehr, genauer gesagt, der primären Lokalisation des hypothetischen Virus im Nervensystem mit nach-

folgenden Reaktionen der funktionell von ihnen abhängigen Hautbezirke. Der größte Teil der in der Literatur niedergelegten Beobachtungen bezieht sich aber nicht auf den idiopathischen Zoster, sondern auf die symptomatischen Formen als die verschiedensten Folgen primärer oder sekundärer Veränderungen der nervösen Zentren. Jedoch in einigen wenigen Fällen der idiopathischen Zosterform ließen sich anatomische Veränderungen entzündlichen Charakters von progressivem und regressivem Typus in den Nervenzellen und -fasern, vornehmlich in den Spinalganglien und in den hinteren Wurzeln und in medialen Teilen des Vorderhornes mit Übergang auf die proximalen Teile, nachweisen und auch weiter entfernt an den von den peripheren von den hinteren Wurzeln abgehenden Nervenbahnen als Folgen eines entzündlichen Prozesses (Ganglio-radiculitis, Neuritis centrifuga und Neuromyelitis centripetalis).

Die Beobachtungen von *Raymond* und *Lor* sowie die von *Nicolan* und *Banciu* haben noch keine allgemeine Bestätigung gefunden. Die experimentelle Hervorrufung der Eruptionen vom Herpestypus bei Tieren nach künstlich gesetzten Veränderungen an den Ganglien und Wurzeln zeigt nur, mittels welches Mechanismus das hypothetische Virus indirekt auf den Hauttrophismus einwirkt; die Natur des Virus selbst wird nicht klargestellt (*Rosenow, Ofdedale*). Noch viel unsicherer sind die Ergebnisse der Autoren, welche sich auf den bakteriologischen Inhalt der Hauterscheinungen und die Erzeugung von Bläschen und die Inokulation des Blaseninhalts beziehen.

Unter den bakteriologischen Untersuchungen der Herpesbläschen verdienen eine besondere Berücksichtigung die Befunde von *Lipschütz*, für welche ich auf seine verschiedenen Publikationen verweise.

Eigene Untersuchungen.

Mein Material stammte immer von ganz frischen Bläschen, möglichst aus dem ersten Stadium der intraepidermalen Ansammlung; es handelte sich immer um nach allen Richtungen als idiopathischer Zoster bzw. essentielle Febris zosteriana zu charakterisierenden Fälle; die Gruppenuntersuchungen erfolgten im Beginn des Frühjahrs und des Herbstes anläßlich der kleinen Epidemien, welche jedes Jahr in diesen Zeiten vorkamen.

1. Untersuchungen am Menschen.

Zwei Versuchsreihen:

I. Übertragung des Materiales auf dasselbe Individuum.

II. Übertragung auf andere Individuen.

1. Bei 4 Kranken mit typischen unilateralen Zostereruptionen (1 cervicaler, 2 thorakale, 1 sakrolumbaler) wurden oberflächlich Hautscarificationen entweder in dem befallenen Gebiete oder an anderen Körperstellen ausgeführt; in die kleinen Substanzverluste wurde das Material von Bläschen desselben Kranken eingerieben, dann die Impfstelle mit einem Uhrglas zur Verfolgung des weiteren Verlaufs bedeckt. Bei keinem Falle wurde auch nur das kleinste Zeichen entzündlicher Reaktion weder in loco noch an den regionären Drüsen beobachtet; die Beobachtungszeit betrug 7—20 Tage.

2. Das von ganz frischen Bläschen eines Zoster thoracicus stammende Material wurde nach oberflächlichen Scarificationen auf den Vorderarm zweier anderer Menschen gebracht, von denen der eine einen inoperablen Tumor, der andere eine progressive Paralyse im fortgeschrittensten Stadium aufwies; bei keinem der beiden Fälle erfolgte weder an der Impfstelle noch entfernt von derselben eine Reaktion. Beide Patienten starben bald nachher an ihrer schweren Affektion; es waren deshalb keine Erhebungen über spätere allgemeine oder lokale Reaktionen möglich.

2. Versuche an Tieren.

Zwei Reihen von Impfungen an Kaninchen und Meerschweinchen, solche in die Haut und solche in die Cornea. Die cutanen Inokulationsversuche, sei es nach Scarificationen, sei es nach Einreibungen auf depilierter Haut, hatten immer ein negatives Ergebnis (4 Fälle).

Ebenso negativ verliefen die Inokulationsversuche auf die Meerschweinchencornea (3 Fälle).

Die Inokulationsversuche auf die Cornea von Kaninchen, 6 an der Zahl, wurden teils an einer, teils gleichzeitig an beiden Corneae ausgeführt. In einem einzigen Falle erhielten wir nach Typus und nach Weiterimpfbarkeit auf andere Kaninchen wichtige Reaktionen.

Kaninchen A. Grau, männlich.

18. III. 1922. Inokulation mittels Scarification auf die Cornea (r. Auge) von ganz frischem Material von kleinen Bläschen eines typischen Cervicalzosters; dasselbe Material auf zwei andere Kaninchen (Haut und Cornea) überimpft, ergab keine Reaktion.

19. III. Deutliche Hyperämie der bulbären und palpebralen Conjunctiva, fast ausschließlich der oberen.

20. III. Starke Hyperämie und Ödem der bulbären Conjunctiva, besonders in der oberen Hälfte und am Cornealrand; auf der Corneaoberfläche entsprechend der scarifizierten Zone kleine wohlunterscheidbare punktförmige, isolierte oder in kleinen Linien angeordnete vesiculo-pustulöse Herde.

21. III. Die entzündliche Reaktion der Conjunctiva stationär; die Cornealveränderungen, ausgesprochener und tiefer, erscheinen als kleine Infiltrationszüge in der ganzen Dicke zwischen Gebieten anscheinend normaler oder leicht getrübter Cornea.

In den nächsten Tagen gehen die Erscheinungen an der Conjunctiva zurück; die Hornhautveränderungen werden deutlicher und diffuser.

26. III. Leichte Hyperämie der Conjunctiva. Fächerförmig vom Zentrum nach der Peripherie sich ausbreitende Keratitis der oberen Hälfte der Cornea, scharf begrenzt, im Zentrum trüber und kompakter, an den Rändern verwaschen.

Prof. *Falchi*, welcher freundlicherweise die Augenveränderungen beobachtete und verfolgte, diagnostizierte eine totale Keratitis, welche klinisch an die durch die Pneumokokken verursachten Formen erinnerte.

Das Material des infiltrierten Cornealgewebes auf Bouillon, Agar, Peptonagar, und Glucoseagar geimpft, ergab einen grampositiven Staphylokokkus; die Bouillonkultur desselben, auf die Cornea eines Kaninchens durch Scarification übertragen, gab zu keiner nennenswerten Reaktion Anlaß.

29. III. Hornhauttrübung intensiv, tief, immer auf den oberen Teil der Cornea beschränkt. Kein Hypopyon.

2. IV. Cornealbefund unverändert; vasculärer Pannus, absteigend von der Conjunctiva bulbaris auf den oberen Rand der Cornea in Bildung begriffen.

10. IV. Die Entzündungserscheinungen gehen schnell zurück; gut organisierter vasculärer Pannus.

20. IV. Leucoma superiore corneale auf dem Wege der Bildung; beträchtliche Vascularisation des oberen Cornealrandes.

2. V. Tiefes ausgebildetes Leukom. Keine bemerkenswerten Allgemeinerscheinungen, insbesondere nicht am Nervensystem.

Kaninchen B. Gelb, weiblich.

21. III. 1922. Material von der Keratitis des Kaninchen A, am 3. Tage durch Scarification auf die Hornhaut r. überimpft.

22. III. Anscheinend keine Conjunctival- und Cornealreaktion.

23. III. Leichte Conjunctivitis palpebralis sup. und bulbaris. Leichte Verschleierung der Cornea im scarifizierten Gebiete mit kleinen opakeren verstreuten Punkten.

24. Deutliche Erscheinungen an der palpebralen und bulbären Conjunctiva; Zunahme der Hornhauttrübung, welche an der oberen Hälfte der Cornea diffuser ist als an den erwähnten Punkten, aber ohne Bildung wahrer vesiculo-pustulöser Herde.

26. III. Conjunctivitis im Rückgang. Fächerförmige Keratitis, ausstrahlend vom Zentrum nach der Peripherie, der oberen Cornealhälfte, mit deutlichen opaken Zonen und kaum verschleierten Zügen.

29. III. Die Cornealerscheinungen haben in bemerkenswerter Weise an Intensität zugenommen und gleichen denen am l. Auge des Kaninchens A, aber sie sind stärker ausgesprochen (Keratitis profunda superior).

3. IV. Die Entzündungserscheinungen sind schon im Rückgang; die corneale Trübung ist intensiv und tief; vom oberen Rande der Cornea zieht sich eine reiche Vascularisation nach dem Zentrum.

5. IV. Pannus vascularis superior gut entwickelt.

16. IV. Entzündliche Erscheinungen fast ganz verschwunden.

Kaninchen C. Weiß, männlich.

26. III. Material von der Keratitis des Kaninchens B vom 5. Tage durch Scarification auf die Cornea inokuliert.

Kaninchen D. Gelb, männlich.

26. bis 28. III. Das Kaninchen C zeigt weder eine corneale noch eine conjunctivale Reaktion.

Das Kaninchen D zeigt eine leichte conjunctivale und bulbäre Hyperämie und eine kaum ausgesprochene zentrale corneale Verschleierung.

30. III. Kaninchen C. Keine Reaktion.

Kaninchen D. Keratitis diffusa centralis und superior von mäßiger Intensität. Sehr beschränkte Conjunctivitis.

2. IV. Kaninchen D. Conjunctivitis zurückgegangen; mäßige, wenig tiefe, vielmehr diffuse Keratitis mit verwaschenen Rändern.

5. IV. Keratitis auf dem Wege ausgesprochener Rückbildung.

10. IV. Von der Hornhautveränderung ist eine kaum sichtbare oberflächliche Verschleierung zurückgeblieben.

Kaninchen E. Gelb, männlich.

30. III. Corneale Inokulation durch Scarification von der Keratitis des Kaninchens D vom 4. Tage.

Die über 15 Tage ausgedehnte Beobachtung ergibt weder eine lokale corneale, noch eine allgemeine Reaktion.

Zusammenfassend ergaben meine Versuche mit Zostermaterial:

1. Hautautoinokulation beim Menschen negativ.
2. Hautinokulation bei einen anderen Menschen negativ.
3. Inokulation auf Kaninchen und Meerschweinchen auf dem Hautwege negatives Ergebnis.

4. Inokulation auf das Meerschweinchen auf dem cornealen Wege: negatives Ergebnis.

5. Inokulation auf das Kaninchen auf dem cornealen Wege: ein einziger positiver Befund mit Entstehung einer starken erst punktförmig vesiculär-pustulösen, dann diffusen, tiefen Keratitis-Konjunktivitis im Gebiete der cornealen Scarificationen, etwa 36 Stunden nach der Impfung aufgetreten, akut in etwa 30 Tagen mit Hinterlassung eines Leukoms abheilend; zweimal positive Überimpfung von Kaninchen auf Kaninchen auf cornealem Wege mit sehr abgeschwächten Erscheinungen bei der zweiten Übertragung und ohne die weitere Möglichkeit der Übertragung auf andere Kaninchen.

Um die Geschichte der mit dem Zostermaterial geimpften Kaninchen zu vervollständigen, sei hinzugefügt, daß keines der inokulierten Tiere, sowohl der mit positivem wie der mit negativem Erfolg geimpften, irgendeine Reaktion von seiten des Nervensystems aufwies, und daß die Kaninchen A und B, die eine sehr ausgesprochene Keratitis bekommen hatten, 60, resp. 90 Tage nach der Inokulation mit Zostermaterial nach Inokulation des anderen Auges mit dem Material von Bläschen des Herpes febrilis deutliche corneale Reaktionen vom Typus der gewöhnlichen Keratitis herpetica bekamen, wie später beschrieben wird. Diese Versuche zeigen, daß die vorausgegangene Zosterinfektion des einen Auges — wenn man das positive Impfergebnis dem hypothetischen Virus des Zosters zuschreibt — keine Immunität, wenigstens am 60. und 90. Tage gegen das Virus des Febris herpeticus verleiht.

Aber zu solchen Schlüssen ist noch ein weiter Weg wegen der Unmöglichkeit, die Bedeutung des Zostervirus für das Auftreten der Keratitiden der Kaninchen A und B zu bestimmen; die Seltenheit des positiven Ergebnisses der cornealen Überimpfung mit derartigem Material gestattet uns nicht einen bestimmten Typus der Keratitis aufzustellen.

Die Spärlichkeit des Materials und die Notwendigkeit, den Verlauf der erhaltenen Veränderungen klinisch zu beobachten, hinderte uns, eingehende histologische Untersuchungen anzustellen. Untersucht wurden nur Ausstriche von abgekratztem Material der Keratitis des Kaninchens A und die im Rückgang begriffene Keratitis des Kaninchens B (inokuliert am 24. Tage).

Die Untersuchung des Materials des Kaninchens A vom 4. und 8. Tage der Entwicklung der Keratitis erfolgte in Ausstrichen, die in Methylalkohol und in der Wärme fixiert und nach *Giemsa* und *Pappenheim* und mit *Ehrlichs* Triacid gefärbt waren. Es fanden sich folgende Zellelemente:

1. Isolierte und in kleinen Gruppen zusammenhängende stark degenerierte, geschwellte, globöse Corneaepithelzellen mit vakuolisiertem, schlecht färbbarem Protoplasma, der Kern an die Peripherie verlagert, teilweise gut erhalten mit deutlichen Kernen; andere Zellen wieder sehr verändert, deformiert, intensiv und homogen färbbar, teilweise unregelmäßig in Blöcke und Körnchen zerfallen; spezielle Einschlüsse, wie sie *Lipschütz* beschrieben hat, fanden sich nicht.

2. Eine sehr reiche Menge polynucleärer Leukocyten, meist mit gut erhaltenen oder mit mehr oder weniger veränderten und vergrößerten acidophilen Granulationen.

3. Kleine Lymphocyten.
4. Eine spärliche Zahl von Plasmazellen.
5. Eine bemerkenswerte Zahl großer mononucleärer Elemente vom Typus der Makrophagen, mit verschiedenen Einschlüssen.
6. Rote Blutkörperchen.
7. Eine Mikroorganismenflora von besonders Kokken und Diplokokken von verschiedenem Typus.

Die histologische Untersuchung der im Rückgang begriffenen Keratitis des Kaninchens B ergab nur die Charaktere eines entzündlichen Prozesses in den Phasen der Reparation und Organisation: erweiterte Gefäße mit geschwelltem Endothel am Limbus corneae, umgeben von Anhäufungen von lymphoiden und Plasmazellen, lebhafte Vascularisation, Reichtum von Fibroblasten und Lymphocyten in der Dicke der Cornea, Cornealepithel fast ganz wieder hergestellt und hypertrophisch; subakute lymphoplasmacelluläre Entzündungserscheinungen in Iris und Ciliarkörpern.

Der eine Fall von Keratitis nach Impfung mit Zostermaterial gestattet uns nicht weitere Schlüsse über die Ätiologie des Herpes zoster zu ziehen, eine Frage, die noch der Lösung durch weitere Versuche bedarf.

Nach Schluß meiner Versuche wurden von *Morelli, Truffi, Meineri* und *Marinesco* noch weitere experimentelle Untersuchungen auf diesem Gebiete angestellt.

II. Herpes febrilis.

Über Febris herpetica und die febrilen symptomatischen Herpesformen ließe sich teilweise dasselbe sagen, wie über das Zosterfieber und die symptomatischen Zosterfälle; aber auf dem Gebiete der febrilen Herpesformen sind die klinischen Daten weniger charakteristisch, die pathologischen Befunde sehr spärlich; jedoch sind die experimentellen Befunde der Gegenstand leidenschaftlicher Diskussion. Wir haben schon Andeutungen gemacht über die Existenz des essentiellen primären Herpesfiebers und die Schwierigkeit der Abgrenzung dieser Krankheitsform als Einheit gegenüber den entsprechenden eruptiven Erscheinungen, welche im Verlaufe der von Fall zu Fall verschiedenen in ihrer Ätiologie wohlbestimmten infektiösen fieberhaften Erkrankungen auftreten. Es ist einleuchtend, daß, wenn man zugibt, daß es sich auch bei den sog. idiopathischen Formen dunklen Ursprungs, die man häufig auf verschiedene toxische Ursachen zurückführt, um leichte und verschiedenartige Infektionen des Magens, der Tonsillen, der Tracheobronchitiden, der Influenza usw. handelt, auch die Febris herpetica ihren Wert als spezifische Krankheitseinheit verlieren würde und in die große Gruppe der symptomatischen fieberhaften Herpeseruptionen einzureihen wäre.

Auffallende und konstante Differenzen zwischen den einen und den anderen Formen liegen weder von der klinischen noch von der morphologischen Seite vor; nach Sitz und Typus der Veränderungen

und der begleitenden Symptomatologie gibt es verschiedene Übergangsformen zwischen der klassischen Febris herpetica, dem sekundären febrilen Herpes labialis, dem nichtfieberhaften Herpes labialis, den fieberhaften und nichtfieberhaften Herpesformen anderen Sitzes, den sporadischen oder rezidivierenden, neurogenen toxischen Formen.

Die verschiedenen Erklärungsversuche für den Mechanismus dieser mehr oder weniger ausgesprochen fieberhaften Eruptionen verdienen keine gründlichere Diskussion; sie basieren auf mehr oder weniger geistvollen Hypothesen, die sich aber nicht auf sichere Tatsachen und einwandfreie experimentelle Befunde stützen; die bakteriologischen Befunde über den Inhalt der Herpesbläschen haben zu keinen bemerkenswerten Ergebnissen geführt; die jüngsten (*Luger-Lauda*) sprechen von einer aus Staphylokokken, Streptokokken und großen grampositiven Kokken usw. zusammengesetzten bakteriologischen Flora und bestätigen nicht die Befunde *Kovys* über seinen polymorphen Bacillus. Im allgemeinen war man bis vor kurzem geneigt, die Ursache der Eruption in einer Reflexwirkung zu sehen, welche sich auf dem Wege des Nervensystems durch verschiedene Keime und Toxine, also in bezug auf die Haut in endogener Weise äußert; man stand deswegen den Versuchen, das pathogene Agens des Herpes in loco, in den Bläschen zu suchen, sehr skeptisch gegenüber.

Diese Ansicht hat sich aber in jüngster Zeit geändert, und zwar unter dem Einfluß der neueren experimentellen Untersuchungen, bei Tieren das Krankheitsbild des Herpes hervorzurufen, denn diese Versuche führten zu unerwarteten Resultaten von außerordentlicher Tragweite.

Aus der hierüber vorliegenden Literatur[1]) kann man schließen, daß in den Herpesbläschen, wie sie in Beziehung zu den verschiedenartigsten fieberhaften Prozessen vorkommen, ständig ein filtrierbares auf die Haut des Menschen übertragbares Virus sich findet, welches wahrscheinlich auch im Speichel der Herpeskranken vorkommt; es erzeugt beim Kaninchen und Meerschweinchen eine in Serien übertragbare Keratitis und eine spezifische Encephalitis mit ausgesprochener Tendenz sich auf den Nervenbahnen zu verbreiten und einen gewissen Grad von lokaler und allgemeiner Immunität auszulösen.

Eigene Untersuchungen.

Zur Klärung der zahlreichen Fragen, welche sich auf die Übertragung des Virus des Herpes febrilis auf Menschen und Tiere beziehen, wurden zahlreiche Versuche ausgeführt.

1. *Autoinokulation beim Menschen.*

Bei 2 Individuen, welche typische Bläschen eines idiopathischen Herpes febrilis aufwiesen, versuchte ich am 2. und 3. Entwicklungstage den Bläscheninhalt nach leichten Scarificationen auf die Haut des Vorderarmes zu übertragen.

[1]) Sie ist in dem italienischen Original ausführlich wiedergegeben, ist aber in der deutschen Literatur so vielfach referiert und besprochen, daß hier aus Raummangel auf die Wiedergabe dieses Teiles verzichtet werden mußte.

Bei einem der Fälle, einem 32jährigen Mann, an der Stelle der Inokulation keine Reaktion; bei dem anderen Falle, einem 25jährigen Mädchen, nach 24 Stunden keine bemerkenswerte Reaktion; nach 36 Stunden die Ränder der einen der drei Scarificationen leicht gerötet, die beiden anderen reaktionslos; nach 48 Stunden das Zentrum der ersten Scarification in Stecknadelkopfgröße leicht erhaben, an der Basis lebhaft rot, weißgelblich an der Spitze; am 3. und 4. Tage breitet sich die Erhebung über die ganze Scarificationsfläche aus und zeigte eine schnell eintrocknende vesiculo-pustulöse Bildung auf einer nicht infiltrierten, mehr quaddelartigen als papulösen Basis. In den folgenden Tagen Ablösung des oberflächlichen Krüstchens und Freilegung eines kleinen Substanzverlustes mit kaum ausgehöhltem Grund, bedeckt von spärlichem serösen Exsudat.

Am 4. Tage wurde eine Inokulation vom Grunde des kleinen Substanzverlustes mittels leichter Scarificationen auf den anderen Oberarm derselben Patientin vorgenommen; keine Reaktion.

Gleichzeitig übertrug ich dasselbe Material mittels Scarificationen auf die Cornea eines Kaninchens und erhielt nach 36 Stunden einen corneal-conjunctivalen Prozeß, wie er in der Regel — wir werden später darauf zurückkommen — beim Kaninchen auf der Hornhaut nach der Inokulation des Virus des Herpes febrilis entsteht. Am 3. Tage der Entwicklung der Cornealveränderungen verpflanzte ich das durch Abkratzung der Cornea erhaltene Material mittels leichter Scarificationen auf den Arm der Patientin, welche das herpetische Virus geliefert hatte; weder lokale noch eine allgemeine Reaktion. Beobachtungszeit 15 Tage. Bei derselben Patientin heilte die durch Autoinokulation hervorgerufene papulo-pustulöse Veränderung in 10 Tagen ab.

Die Beobachtungen bestätigen die Möglichkeit der positiven Übertragung des Herpesmaterials auf die Haut von Menschen, welche Eruptionen von Herpes febrilis aufweisen; die Spezifität der Veränderungen wird durch die positive Übertragung des Materials auf die Kaninchencornea bewiesen; es ist mir umgekehrt nicht gelungen, mit dem tierischen Virus einen Herpes bei dem menschlichen Krankheitsträger zu erzeugen.

2. *Übertragung des Virus des menschlichen Herpes febrilis auf Tiere.*

Das menschliche Material stammte von 12 Fällen von Herpes febrilis, besonders von H. labialis; meist wurde die Übertragung mit dem Inhalt der Bläschen und mit dem corpusculären durch Abkratzung vom Grunde der offenen Bläschen gewonnenen Material ausgeführt; bei einigen Fällen wählte ich auch den Speichel des Herpeskranken zur Inokulation und in einem Falle das Lumbalpunktat.

Das Versuchstier war stets das Kaninchen; die Übertragung des Virus erfolgte auf verschiedensten Wegen.

Die 12 Fälle von Herpes febrilis betrafen bezüglich des anscheinenden Ursprungs des fieberhaften Prozesses sehr verschiedene Formen: 4mal Herpes febrilis idiopathicus, welcher in akuter Weise bei vorher anscheinend gesunden Patienten nach einer Erkältung, körperlichen Strapazen, nach einer Magenstörung und begleitet von dem üblichen allgemeinen Bilde eines subfebrilen Zustandes aufgetreten war; 3mal Herpes bei Influenza, 2mal bei Lungenentzündung, 1mal bei Lungentuberkulose, 1mal in der akuten Periode eines Puerperalfiebers, 1mal im Verlaufe eines sehr akuten meningo-encephalitischen Prozesses unbekannter Natur.

A. Beobachtungen über mit dem Inhalt der Herpesbläschen ausgeführte Versuche.

1. *Inokulation auf die Cornea.* Wie auch immer der Typus des Herpes febrilis ist, von dem das Material für die Inokulation auf die Kaninchencornea stammt, man erhält stets Reaktionserscheinungen am Auge, und zwar besonders an der Cornea, an der Conjunctiva, an der Iris, an den Ciliarkörpern mit im allgemeinen identischen klinischen und pathologischen Charakteren: das von einem idiopathischen Herpes stammende Material verhält sich ganz ebenso, wie das von einem Herpes bei einem Pneumoniker oder Influenzakranken stammende.

Man kann bei den verschiedenen Fällen von einer gewissen Differenz im Grade der Virulenz und von einer mehr oder weniger deutlichen Tendenz, diese oder jene okulare oder extraokulare Komplikation auszulösen, sprechen, aber der fundamentale Typus der Reaktionen zeigt keine Differenzen. Die erwähnten Differenzen im Grade und in der Ausdehnung der hervorgerufenen Veränderungen bewahrheiten sich auch bei den verschiedenen Virus, welche von Erscheinungen vom identischen klinischen Typus stammen und endlich auch bei den verschiedenen mit dem Virus derselben Provenienz geimpften Tieren, aber ohne daß man deutliche Gründe für die Variation feststellen kann.

So veranlaßten von 4 Fällen von idiopathischen Herpes febrilis 2 sehr ausgesprochene Augenveränderungen, 2 hingegen eine sehr gutartige Keratitis-Conjunctivitis und bei den ersten zwei Stämmen zeigte nur der eine eine ausgesprochene Tendenz, die Nervenerscheinungen auszulösen, welche wir, dem allgemeinen Brauche folgend, als Encephalitis bezeichnen wollen, während sie im Verlaufe der durch den anderen hervorgerufenen Veränderungen nicht auftraten; so lieferten nur 2 Fälle von Herpes bei Influenza ein sehr starkes Virus mit ausgesprochener Affinität zum Nervensystem, der 3. dagegen veranlaßte nur Augenerscheinungen und keine Nervenstörung. Es scheint im allgemeinen eine Parallele zwischen der Schwere der Augenerscheinungen und dem Auftreten encephalitischer Prozesse zu bestehen, wenigstens beobachtete ich keinen Fall von typischer Encephalitis bei leichter Keratitis (erste Passage von Mensch auf Tier).

Mit dem Virus des febrilen Herpes gelang es immer einen charakteristischen okularen Symptomenkomplex hervorzurufen, aber nicht alle Tiere waren in gleicher Weise für dasselbe Virus empfänglich; wir hatten nicht allein, wie schon bemerkt, Abstufungen im Grade der Reaktion, sondern es zeigten sich unter den geimpften Tieren einige ganz refraktär, auch wenn wiederholte, zeitlich getrennte, Inokulationen mit verschiedenem Virus von Herpes febrilis vorgenommen wurden; die weißen Kaninchen waren meist wenig empfänglich oder ganz refraktär. Man muß also in der Bewertung der negativen Ausfälle bei einer kleinen Zahl von Versuchen vorsichtig sein und dem individuellen Element einen Teil des Typus mit des Grades der Reaktion zuschreiben.

Ein wichtiges Moment für den Erfolg der cornealen Impfung ist die Periode, in dem sich die Herpesbläschen im Augenblick der Material-

entnahme befinden. Bei 2 Fällen versuchte ich die Inokulation von Herpesformen derselben Eruption, aber in verschiedenen Entwicklungsstadien und konstatierte, daß das bei allen Tieren mit dem Material ganz frischer Bläschen positive Ergebnis am sechsten Tage des Vesico-Pustel selten und weniger deutlich wurde und am zehnten Tage (Eintrocknung der Kruste) ganz ausblieb.

Das gebrauchte Material wurde meist rein verwendet, so wie es den Hautveränderungen entnommen wurde; manchmal wurde es mit physiologischer Kochsalzlösung verdünnt, wobei festgestellt wurde, daß auch nach Inokulation stark verdünnten Materials positive Resultate zu erzielen sind, ohne daß — bis zu einem bestimmten Grade — direkte Beziehungen zwischen der Konzentration des Virus und der Stärke der Reaktion bestehen.

Es zeigte sich, daß das Material menschlichen Ursprungs, 24 Stunden bei der Temperatur der Umgebung (etwa 15°) auf dem Objektträger eingetrocknet, seine Virulenz bewahrt.

Wird die Cornea nur sehr oberflächlich oder gar nicht scarifiziert, so erhält man keine primäre Keratitis.

2. *Andere Inokulationswege.* Es wurde Material von Herpesbläschen mittels Scarification auf die Conjunctiva bulbaris und palpebralis und auf die Nickhaut geimpft: bei 4 Versuchen erhielt ich 2 positive Impfungen, einen auf der Conjunctiva bulbaris und einen auf die Nickhaut und den anfänglichen conjunctivalen und palpebralen Prozessen folgten nachträgliche spontane Verpflanzungen der Virus auf die Cornea, aber mit geringerer Symptomatologie und oberflächlichen diffusen Veränderungen, ohne die punktförmigen und lineären Herde, welche sich nach cornealen Scarificationen entwickeln.

Ein anderer Versuch mit positivem Ergebnis betraf die Überimpfung des menschlichen Materials in die vordere Augenkammer des Kaninchens. Es entstand eine Keratitis posterior mit Hypopyon, gefolgt von Panophthalmie; mit dem Material von der Cornea ließ sich die typische Keratitis bei einem anderen Kaninchen hervorrufen. Negativ fiel die Inokulation mittels Scarificationen auf die Nasenschleimhaut aus.

Eine Gruppe von Versuchen von besonderem dermatologischem Interesse bezweckte eine eventuelle Affinität des Virus des menschlichen Herpes febrilis zu der *Haut des Kaninchens und Meerschweinchens* festzustellen. Die Impfung geschah in verschiedener Weise: Hautscarificationen auf Bauch, Ohren, Skrotum, Epilation der Haare und Rasieren mit folgender Einreibung des Herpesmaterials, intracutane und subcutane Injektionen.

Die Ergebnisse waren beim größten Teile der Versuche negativ; nur manchmal entstand am Sitze der intracutanen Injektion eine mäßige erythematöse oder papuloide Reaktion, die schnell zurückging, ohne Auftreten nässender Formen; das den intracutanen Reaktionen

entnommene Material rief bei denselben und anderen Tieren keine Keratitis hervor.

Bei einer weiteren Versuchsreihe wurde das menschliche Herpesmaterial rein oder verdünnt in den Peritonealraum, in das Hodenparenchym, in den Blutkreislauf injiziert; ständig negative Resultate.

Dasselbe negative Ergebnis hatten fünf Versuche, einen Prozeß am Zentralnervensystem durch subdurale oder intracerebrale Inokulation des Inhalts menschlicher Herpesbläschen auszulösen.

B. Versuche mit menschlichem nicht herpetischem Material.

Der Speichel zweier Individuen mit febrilen Herpeseruptionen (eine idiopathische Form und ein Herpes bei Influenza), welche virulentes Material für die Kaninchencornea geliefert hatten, wurde einige Zeit nach Aussetzen der Zahnpaste und kurz nach einer gründlichen Mundwaschung mit physiologischer Kochsalzlösung gesammelt und mittelst oberflächlicher Scarificationen auf die Cornea des Kaninchens gebracht; ich erhielt weder eine lokale Reaktion noch eine solche von seiten des Nervensystems.

Auch das Lumbalpunktat eines Kranken mit einer akuten Meningoencephalitis dunkler Ätiologie (bei der alles gegen eine Tuberkulose sprach) und bei dem ein typischer auf die Kaninchencornea überimpfbarer Herpes febrilis bestand, erwies sich als unfähig, irgendeine Reaktion auf dem cornealen oder Hautwege auszulösen, auch nach Injektion in die Venen, in die Peritonealhöhle, unter die Dura mater.

Zusammenfassend läßt sich also sagen, daß das Material der Bläschen des menschlichen Herpes febrilis — wie auch immer der allgemeine Prozeß ist, welcher den fieberhaften Zustand bedingt — dem Kaninchen okular eingeimpft, konstant kerato-conjunctivale und iridozyklitische Reaktionen mit oder ohne verschiedene Reaktionen von seiten des Nervensystems mit konstanten Allgemeincharakteren auslöst, die allerdings nach Grad und Entwicklung sehr wechseln; in keiner anderen Weise und mit keinem anderen Material menschlichen Ursprungs von Herpeskranken ließ sich eine Reaktion beim Kaninchen auslösen.

3. Untersuchungen über die bei Tieren mit dem Virus des menschlichen febrilen Herpes verursachten Erscheinungen.

A. Reaktionen am Auge und seinen Adnexen.

a) Primäre herpetische Conjunctivitis und Keratitis beim Kaninchen und ihre Komplikationen am Auge. Wir haben schon bemerkt, daß nicht alle Kaninchen auf die corneale Impfung des Herpesvirus in gleicher Weise reagieren: einige bekommen keine Reaktion, andere einen leichten Prozeß von kurzer Dauer, der anscheinend auf die Horn-

haut beschränkt ist; andere dagegen erkranken an schweren diffusen Prozessen an den verschiedenen Teilen des Augapfels.

Einige gegen ein bestimmtes menschliches Herpesvirus refraktäre Tiere bekommen mehr oder weniger stark ausgesprochene Veränderungen am Auge, wenn sie der Wirkung eines herpetischen Virus anderer Herkunft ausgesetzt werden.

Es kommen anscheinend verschiedene Bilder der Reaktionen am Auge des Kaninchens vor, sei es nach der Schwere, sei es nach dem Typus der klinischen und pathologischen Veränderungen, wenn wir nur die ersten Folgen der primären Impfung Mensch-Kaninchen ins Auge fassen; aber es bestehen keine prinipiellen Differenzen zwischen den verschiedenen Formen; es handelt sich vielmehr um Verschiedenheiten der fundamentalen Charaktere des Prozesses, welcher in Wirklichkeit in einer allgemeinen Linie verläuft, besonders wenn man in chronologischer Reihe die Entwicklung der Augenerscheinungen betrachtet.

Die Inkubationsperiode (von der Impfung bis zu dem Auftreten sichtbarer Veränderungen am Auge) variiert ein wenig von Fall zu Fall; unabhängig von der weiteren Schwere des Prozesses kommen Schwankungen von 12—48 tunden bis zur Entwicklung der ersten Symptome vor; diese sind im allgemeinen an der Conjunctiva deutlicher als an der Hornhaut. Manchmal sind die Augenlider stark geschwellt und im Conjunctivalsack sammelt sich eine beträchtliche Menge eines schleimig-eitrigen Sekretes, während die Cornea ganz geringe Veränderungen zeigt, bei denen es schwer ist, zu entscheiden, ob es sich nur um eine einfache traumatische Reaktion an den Scarificationen oder um den Beginn des spezifischen entzündlichen Prozesses handelt. Jedenfalls ist die Tatsache konstant, daß die conjunctivalen Veränderungen sich schneller verstärken und ihren Höhepunkt erreichen als die cornealen. Die Schleimhaut der Conjunctiva palpebralis und bulbaris zeigt sich oft nach 24—36 Stunden stark hyperämisch und ödematös, der Prozeß erreicht bei Fällen lebhafter Reaktion nach 48—72 Stunden imponierende Entwicklungsgrade: Chemose der Conjunctiva, kleine subconjunctivale Hämorrhagien, sehr reichliche eitrige und blutige Sekretion, welche sich am Rande der Palpebrae und am inneren palpebralen Winkel krustig verdickt, Ausfall der Cilien und schließlich Ablösung mehr oder weniger großer Schleimhautzüge von den Palpebralrändern; am 5. bis 7. Tage sind die conjunctivalen Erscheinungen meistens im deutlichen Rückgang begriffen; ein bemerkenswerter Grad von Hyperämie, Ödem und conjunctivaler Sekretion bleibt bis zum 10. bis 12. Tage nach der Impfung bestehen. Die entzündlichen Prozesse an der Conjunctiva dauern nach Abschluß der akuten Periode noch eine Zeitlang abgeschwächt fort; nach 20—25 Tagen ist im allgemeinen, bis

auf geringe Residuen, der normale Zustand erreicht. Die Nickhaut nimmt an dem Prozesse in verschiedener Weise teil, bald durch deutliche Hyperämisation und Hämatisation, bald durch schwache partielle Entzündungserscheinungen, welche am 7. bis 8. Tage der Impfung sich lösen. Diesem imponierenden Bilde der Conjunctivitis stehen manchmal sehr abgeschwächte Reaktionsformen gegenüber mit mäßiger Hyperämie, geringem Ödem, geringer oder gar keiner sero-purulenter Sekretion und mittlere Formen, welche etwa die Mitte zwischen den schweren und kaum ausgesprochenen annehmen.

Der Schwere der conjunctivalen Form entspricht fast immer die Schwere der Hornhautveränderungen; diese entwickeln sich langsamer, erreichen später ihren Höhepunkt und dauern länger, um wesentlichere und oft bleibende Veränderungen zu hinterlassen. Sie beginnen mit einer leichten oberflächlichen Verschleierung, einer Trübung, welche sich auf das scarifizierte Gebiet beschränkt; sie ist manchmal nach 24 Stunden, meist nach 36—48 Stunden sichtbar, häufiger an der marginalen Partie deutlicher ausgesprochen, wo bemerkenswerte hyperämische episkleritische Prozesse auftreten. Auf dieses Initialstadium beschränkt sich bei manchen Fällen die ganze Symptomatologie, die, nachdem sie einen mehr oder weniger deutlichen, aber immer mittleren Grad erreicht hat, spurlos abklingt. Bei der größeren Zahl der Fälle aber folgt auf diese Initialveränderung eine Steigerung der Infiltrationserscheinungen in einer fast immer gut begrenzten Weise: selten kommt es im Initialstadium zu ganz kleinen, punktförmigen, weißlichen Erhebungen an der Hornhautoberfläche, welche an den Typus der vesiculopustulösen Haut- und Schleimveränderungen erinnern; die Erhebung ist aber immer sehr begrenzt und man hat den Eindruck, daß es sich nicht um das ganze Hornhautepithel handelt, sondern daß sie durch eine seröse Imbibition und ganz kleine seropurulente intraepitheliale Ansammlungen zustande kommt.

Diese Bildungen sind stets sehr kurzdauernd, bei vielen Fällen, sogar bei den meisten, kann man ein wahres vesiculäres oder phyktänuläres Stadium nicht beobachten; hingegen folgt der oberflächlichen diffusen Trübung die Bildung kleiner subepithelialer Infiltrate, welche die Charaktere von punktförmigen Herdchen und zuerst graulichen, dann trüben Strichen annehmen und welche den Scarificationen entsprechen; im allgemeinen beobachtet man am 5. oder 6. Tage deutlich diese cornealen Infiltrationszentren, welche gewöhnlich zusammenfließen und tiefer in die Hornhaut eindringen.

Durch die verschiedene Entwicklungsweise dieser infiltrativen Prozesse und die verschiedene Entwicklung der verschiedenen Herde kommen anscheinend sehr verschiedene Keratitisformen zum Ausdruck. Bei den häufigeren Fällen, den ausgesprochenen Formen der cornealen Reaktion, kommt es zu einem fortschreitenden

Übergang des Infiltrats auf die tieferen Schichten, so daß am 12. oder 15. Tage die Hornhaut in ihrer ganzen Ausdehnung und ganzen Dicke getrübt ist, aber immer deutlicher an den Scarificationsstellen. Andere Male hat man dagegen eine tiefe Keratitis mit radiären Linien vor sich, die von den zentralen Partien der Scarificationen nach der Peripherie zu verlaufen und fächerförmig die ganze Cornea befallen; oder es kommt zu unregelmäßig verflochtenen Zügen in der Dicke der Hornhaut, welche auf einer schwachen, oberflächlichen Verschleierung deutlich hervortreten; andere Male erhält man eine intensive und tiefe auf den zentralen Teil der Hornhaut beschränkte Infiltration, während um diese herum kaum ein entzündlicher diffuser schwacher Trübungshof besteht. Bei einigen Fällen kommt es zuerst im Scarificationsgebiete, dann diffus über einer größeren Fläche zu einer schnellen Epithelabstoßung; bei anderen Fällen wieder beobachtet man wahre gut begrenzte Hornhautulcerationen von Trichterform, die dem Durchbruche kleiner Eiteransammlungen in den mittleren Hornhautschichten entsprechen. Bei anderen Fällen beobachtet man Bildungen von diphtheroidem Typus an weiten Gebieten oberflächlichen Substanzverlustes oder proliferierende Erscheinungen an den Rändern dieser oberflächlichen Ulcerationen von speckigem oder weichwarzigem Aussehen; eine Hornhautperforation kam nie vor. Im allgemeinen aber beschränkt sich die Gewebszerstörung auf die oberflächlichen Schichten, und das Aussehen der Keratitis in voller Entwicklung entspricht dem einer diffusen und tiefen infiltrativen Form mit einfacher Epithelabstoßung; dieses Bild kommt gewöhnlich am 15. Entwicklungstage zustande; in dieser Zeit sind die lebhaftesten Entzündungserscheinungen an der Conjunctiva zurückgegangen und es bestehen nur noch stärkere episklerale Hyperämien nach dem Hornhautrande zu, wo die Infiltrationserscheinungen deutlicher sind mit dem Übergang mehr oder weniger reichlicher vasculärer Verästelungen auf die Hornhaut. Von diesem Zeitpunkte an gehen auch die Hornhauterscheinungen zurück, die Infiltration vermindert sich, es findet eine mehr oder weniger schnelle Reparation der epithelialen Veränderungen statt, es kommt eine häufig hypertrophische und zuerst unregelmäßige Bildung einer neuen Bedeckung zustande; dann findet ein uniformer Rückgang zu den primären Verhältnissen, was die oberflächlichen Schichten betrifft, statt, aber im allgemeinen mit der Ausbildung eines Nubecola oder einer Macula oder eines mehr oder weniger dichten und ausgedehnten Leukoms, je nach den parenchymatösen Infiltrationen. Manchmal bilden sich vasculäre Reaktionen vom Typus eines Pannus, welcher von der Conjunctiva auf die Cornea übergeht und erst nach sehr langer Zeit wieder verschwindet; oder es entstehen spärliche oberflächliche vasculäre Beziehungen zwischen Conjunctiva und Cornea ohne Neubildung eines wahren fibro-vasculären Gewebes. Die Teilnahme der übrigen Teile des Augapfels ist bei dem größeren Teile der Fälle nur in den ersten Perioden kontrollierbar, da die corneale Trübung eine Betrachtung der vorderen Kammer, der Iris und des Glaskörpers sehr erschwert. Eine leichte Reaktion der Iris kann man sehr häufig feststellen, und manchmal beobachtet man die deutliche Bildung von Synechien; bei diesen Fällen handelte es sich natürlich um intensive und tiefe Prozesse mit Befallensein der ganzen Dicke der Hornhaut, Reaktion der *Descemet*schen Membran, Bildung eines Hypopyons mehr oder weniger ausgesprochenen Grades: man kann hinzufügen, daß eine corpusculäre Trübung des Inhaltes der vorderen Kammer und ein mehr oder weniger hoher Grad von eitriger Ansammlung im abschüssigen Teile derselben gewöhnlich im ersten Entwicklungsstadium zur Beobachtung kommt, aber es handelt sich immer um eine akute schnell vorübergehende Erscheinung. Manchmal findet auch ein deutlicher Übergang des entzündlichen Prozesses auf den ganzen vorderen Uvealtractus von der einen Seite und von den perikeratitischen Teilen der Sklera auf die andere statt, so daß das ganze vordere

Bulbussegment in eine erst hyperämische, ödematöse, dann infiltrative plastische, nahezu kontinuierliche Masse ohne weitere Eiteransammlung verwandelt wird; niemals kommt es zu einer eitrigen Panophthalmie.

Kurz zusammengefaßt kommen im Anschluß an die corneale Übertragung des Virus des menschlichen Herpes febrilis auf die Hornhaut am Auge und seinen Anhängen klinisch folgende Veränderungen in der Hauptsache zustande: Konstante conjunctivale Reaktion von bemerkenswerter Intensität, schnell auftretend, von exsudativ-hämorrhagisch-infiltrativem Typus, von etwa 10tägiger Entwicklung; Keratitis verschiedenen Grades, manchmal bei Beginn deutlich phlyktänular, häufiger zuerst diffus oberflächlich, dann mit knotigen Herden und linearen Infiltrationen und schließlich total, intensiv und tief, mit häufigen ulcerativen Substanzverlusten; Bildung kleiner Eiterherde und oberflächliche Nekrosen; unvollständige Restitutio ad integrum bei den schwereren Fällen mit Hinterlassung einer Macula oder eines Leukoms; vollständiger Entwicklungsverlauf in etwa 20—30 Tagen; häufige Mitbeteiligung der Sclera, der Iris, der Ciliarkörper, beschränkte Eiteransammlung in der vorderen Kammer.

Die *pathologischen Veränderungen*, welche dem klinischen Bilde entsprechen, sind natürlich verschieden nach Sitz, Grad und Typus, je nach der klinischen Symptomatologie.

Die Conjunctiva palpebralis und das subconjunctivale palpebrale Gewebe zeigen mikroskopisch in den ersten Perioden und bei den leichten Fällen kaum mehr oder weniger ausgesprochene Gefäßerweiterungen, oberflächliche ödematöse Durchtränkung und ein Infiltrat aus vornehmlich neutrophilen Leukocyten, welches unter und inmitten der bedeckenden Epithelzellen sitzt, welch letztere hier und da abblättern oder hyaline oder vakuoläre Degeneration zeigen.

In den schwereren Fällen und in fortgeschritteneren Stadien finden sich stärkere Gefäßveränderungen; wahre blutgetrübte Flüssigkeitsansammlungen; die Gefäßwände mit geschwellten desquamierten Endothelien, umgeben von perivasalen Infiltraten von polynucleären und eosinophilen Leukocyten, Lymphocyten, Fibroblasten, hypertrophischen Makrophagen, roten Blutkörperchen; hier und da kleine hämorrhagische Herde.

Das interstitielle Gewebe ist geschwellt, stark ödematös, mäßig infiltriert; die Erweiterung und der entzündliche Zustand der Lymph- und Blutwege zeigt sich besonders deutlich in der submukösen Zone, wo das Infiltrat sich den Weg durch die freien Räume zwischen den veränderten Epithelzellen bahnt und sich an die Oberfläche in Form eines reichlichen, corpusculären Exsudates ergießt, welches vor allem aus polynucleären Leukocyten besteht; das Exsudat ist sehr reich an Fibrin, welches sich als feste Schicht wie eine diphtheroide Membran niederschlägt; an einigen Punkten bestehen beschränkte oberflächliche Nekrosen, wobei Zellen aller Art zu einer festen homogenen Masse mit chromatischen Granulationen und Zelltrümmern zusammengeschmolzen sind.

Bei fortgeschrittenem Prozeß, wenn derselbe schon lange dauert und die intensivsten exsudativen Erscheinungen im Rückgang sind, findet man diffuse Infiltrate in der ganzen Dicke der Palpebra mit Bildung eines um die Gefäße dichteren kompakten Gewebes, das sozusagen homogen aus Lymphocyten, kleinen Mononucleären und Makrophagen, wenigen Polynucleären und einer sehr großen

Zahl von Plasmazellen zusammengesetzt ist; diese letzteren sammeln sich in Gruppen und Haufen um die Gefäße, sowohl um die alten Gefäße mit hypertrophischen Wänden, wie um die sehr zahlreichen dünnwandigen neugebildeten Gefäße mit rundlichen Endothelien; das Bekleidungsepithel ist an vielen Punkten hypertrophisch, an anderen noch nicht wiederhergestellt. Man findet sehr ausgesprochene Durchtränkungs- und Infiltrationserscheinungen um die teilweise zerstörten Haarfollikel und drüsigen Adnexe. In der regressiven Periode findet eine starke Verminderung der Gefäßerscheinungen, eine Verminderung des Infiltrates, welches immer ärmer an Polynucleären und reicher an Lymphocyten und Plasmazellen wird, und eine gradweise Rückkehr des Epithels zum normalen Zustande statt, abgesehen davon, daß sich an Orten wahrer Gewebszerstörung narbige Zonen bilden.

Die Veränderungen an der bulbären Conjunctiva und an der Sclera sind im allgemeinen weniger ausgesprochen, aber von längerer Dauer; sie sind am größten in einer ringförmigen Zone um den Limbus und wiederholen in geringerem Grade die für die palpebralen Gewebe beschriebenen Gefäß- und Infiltrationsveränderungen; sehr persistent und immer von einem bemerkenswerten Grade ist die Bildung eines erst aus Polynucleären, dann aus Lymphocyten und Plasmazellen bestehenden festen Infiltrationsringes an der Übergangszone der Sclera auf das eigentliche Hornhautgewebe, welcher die Linie wiedergibt, in der sich Sclera und Cornea berühren.

Von besonderem Interesse sind die offenbar von Fall zu Fall sehr verschiedenen *Veränderungen an der Cornea,* aber sie lassen sich doch auf einen konstanten Typus zurückführen.

Die Bewertung und genaue Beschreibung der Veränderungen am *Hornhautepithel* ist deswegen besonders schwierig, weil das durch die Scarificationen gesetzte Trauma unzweifelhaft die Struktur und die Wechselbeziehungen zwischen den Bekleidungszellen ändert, und zwar je nach der Stärke und Ausdehnung, mit der der Eingriff vorgenommen wurde. Darum ist an der Vorschrift festzuhalten, möglichst leichte Traumen zu setzen und die sehr frühzeitig ohne entzündliche Erscheinungen vor sich gehenden Gewebsverluste, welche man bald nach dem Eingriff feststellt, entsprechend zu bewerten.

Nach diesen vorausgeschickten Bemerkungen stellen wir fest, daß im allgemeinen *die interessantesten Veränderungen an den Hornhautepithelien in den ersten 48 Stunden* zustande kommen; *in ihrer Gesamtheit entsprechen sie denen, welche wir beim menschlichen Herpes finden,* also *den als ballonierende und retikulierende Degeneration bekannten Veränderungen, von denen die erstere frühzeitiger und konstanter, die letztere später, weniger konstant oder vielmehr weniger häufig in die Erscheinung tritt.*

Die ersten Veränderungen treten an den oberflächlichen und mittleren Epithelschichten auf und bestehen in einer Epithelabstoßung und einer Schwellung der Zellen, welche ein globöses Aussehen bekommen: ihr Protoplasma ist homogen, ödematös, der Kern wird an die Peripherie gedrängt; er ist mehr oder weniger vergrößert und weist manchmal kompakte Chromatinkonzentrationen auf, welche sich von dem blassen und leicht retikulierten Grunde des Kernes selbst abheben. In den tieferen Schichten finden sich bald analoge Veränderungen; es läßt sich feststellen, daß eine gewisse Zahl von Zellelementen ganz erheblich an Größe zunimmt, eine sphäroidale und birnförmige Gestalt bekommt, um sich immer mehr von den benachbarten Zellen zu isolieren; sie nehmen das Aussehen sehr voluminöser Körper von globöser, eiförmiger oder semilunärer Form an mit einem sehr spärlichen und sehr blassen Protoplasma; die große Masse der Kernsubstanz wird dargestellt durch 2, 4, 6, 10, 30 oder mehr längliche oder polygonale Kerne,

die sich bis zu einem gewissen Grade die einen von den anderen differenzieren und die eng aneinandergedrängt die chromatischen Elemente wenigstens an der Peripherie der Masse deutlich erkennen lassen. Diese Kerne sind häufig im Zentrum der großen Elemente angehäuft und erinnern dann an die Einzelelemente der Morula bei der Eientwicklung; manchmal bilden sie eine Rosette im Zentrum der Zellen, deren Elemente radienförmig verteilt sind; manchmal nehmen sie fast die ganzen Zellen nach Art eines Syncytiums ein, so daß an der Peripherie nur ein kleiner Protoplasmaraum besteht; manchmal sind sie halbkreisförmig oder in Hufeisenform an dem einen Zellpole der großen Zellmasse verteilt, während der andere Pol freibleibt. Die zahlreichen so gesammelten und verteilten Kerne haben zunächst eine fast normale Größe und Struktur; später werden sie blässer, chromatinärmer; das Chromatin verteilt sich saumartig an der Peripherie oder als feines Netzwerk; oder stellt sich in einer festen, häufig acidophilen, granulösen Masse dar, die Granula sind oft von einer feinen basophilen Membran umgeben. Die großen Zellen gehen inzwischen selbst die verschiedensten regressiven Veränderungen ein.

Im weiteren Verlauf nimmt die Epithelabschilferung zu, die verschiedenen Elemente werden auseinandergedrängt, und es beginnt die erste Bildung von Infiltraten; den basalen Zellen sind reichlich Polynucleäre, Lymphocyten und große Mononucleäre beigemischt. Hier und da, bald in diffuser Weise, meist aber immer beschränkt, treten an den Epithelzellen Veränderungen vom Typus der retikulierenden Degeneration auf; die Zellen schwellen, erscheinen ballonartig und von einem gut färbbaren, die Fibrinreaktion gebenden Häutchen bekleidet, während das Protoplasma Färbungen viel schwerer annimmt; der Kern geht die oben beschriebenen progressiven und regressiven Veränderungen nicht ein, sondern wird an die Peripherie gedrängt, plattet sich ab, nimmt ein halbmondförmiges Aussehen an und scheint aus sehr dichtgedrängtem Chromatin zusammengesetzt. Wenn diese Veränderungen Gruppen benachbarter Zellen befallen, so veranlassen sie die Bildung von Mikrovesikeln; die globösen Zellen, welche dem gegenseitigen Drucke ausgesetzt sind, werden voneinander durch eine dünne und rigide Wand getrennt, die Kerne entlang diesen Wandungen und an den Winkeln derselben verteilt. Dadurch kommt es zur Bildung mehr oder weniger großer Hohlräume, die durch dünne Scheidewände nach Größe und Form in unregelmäßige Kammern geteilt sind; fallen die dünnen Wände, so kommt es zur Bildung eines einzigen vesiculoiden Hohlraumes, dessen Inhalt aus amorphen fibrinösen Massen, Kerntrümmern und spärlichen Infiltratzellen besteht; niemals sammeln sich entzündliche Elemente in solcher Anzahl an, daß es zur Bildung einer wahren Pustel kommt. Im allgemeinen ist der Prozeß der wahren und eigenen Bläschenbildung wenig ausgebreitet und von kurzer Dauer: es findet eine schnelle Epithelabstoßung statt, und der Grund des Bläschens und das eigentliche Cornealgewebe wird schnell freigelegt. Außerhalb der direkt vom herpetischen Prozesse und von der lokalen traumatischen Impfung befallenen Zonen finden sich spärliche und nicht charakteristische Epithelveränderungen mit Abblätterung, trüber Schwellung und sekundären regressiven Veränderungen: Infiltration, welche sich von der Peripherie und den tieferen Teilen nach den epithelialen Schichten den Weg bahnt.

An den epithelialen Elementen finden sich sehr wenig besondere Bildungen, welche eine spezifische direkte Reaktion gegen das Virus darstellen könnten; wir fanden nicht konstante, morphologisch charakterisierte Körper, wie die Körperchen von *Guarnieri* und *Negri*; ich fand nur unregelmäßig und nur in stark veränderten Zellen Granula oder globiforme, basophile und häufiger acidophile Körperchen von amorpher, anscheinend uniformer Struktur, deren Ursprung und Einheitlichkeit ich nicht erklären konnte, welche aber an viele gewöhnliche Kerndegenerationsbildungen bei den verschiedensten Prozessen erinnerten. Ich füge hinzu, daß Zell-

veränderungen vom Typus der globiformen Degeneration an den cornealen Epithelzellen und acidophile Körperchen degenerativen Ursprungs sich auch in den ersten Tagen des Prozesses an den Epithelien der palpebralen Conjunctivalschleimhaut feststellen lassen.

Vom 4. bis 6. Tage an beobachtet man im allgemeinen keine wichtigen Erscheinungen mehr an den Epithelien; sie sind zum Teil abgestoßen; die Abblätterung ist am 8. Tage beendet. Die gänzliche Wiederherstellung dauert bis zum 15. Tage; zuerst wird ein Stadium durchlaufen, in welchem die Zellen ein hypertrophisches, häufig vegetierendes Aussehen darbieten und Anomalien in Form und Struktur der Zellen festzustellen sind. Bei den leichten Fällen ist etwa am 20. Tage der normale Zustand wieder vorhanden; bei den schwereren Fällen, wo es zu Narbenbildung kommt, dauern die Herstellungsprozesse 40 Tage und mehr; in dieser Periode findet man verschiedene Veränderungen am Chromatin, Granulationen und Körperchen im Protoplasma verstreut, perinucleäre Vakuolisationen, Zellen mit zwei und mehr Kernen, Deformationen in der Morphologie der Zelle.

Das eigentliche Cornealgewebe geht meist schnelle und bemerkenswerte, häufig sehr schwere Veränderungen verschiedenen Grades ein; hauptsächlich entwickeln sich Erscheinungen der Infiltration, regressive Vorgänge und abnormale Vascularisation. An der Peripherie der Hornhaut und in den der Sclera benachbarten Teilen kommt es schnell zu einer mehr oder weniger lebhaften Erweiterung der Blutgefäße und zu einem Konflux sich gruppenweise ansammelnder Infiltrationszellen, meist neutrophiler und eosinophiler Polynucleärer (besonders reichlich in den ersten 3—6 Tagen); an den fixen Bindegewebszellen, den Endothelien der Gefäße und den perivasalen mesenchymalen Elementen nimmt man bemerkenswerte Reaktionserscheinungen wahr. In den zentralen und mittleren Teilen der Cornea kommt es zuerst zu einer in feinen dichten Strängen angeordneten Invasion polynucleärer und mononucleärer Zellen in die obersten Schichten unter die epitheliale Bekleidung, so daß eine beinahe kontinuierliche Decke von Infiltrationszellen durch die ganze befallene Cornea hindurchzieht; gleichzeitig findet eine sehr ausgesprochene ödematöse intra- und extrafaszikuläre Durchtränkung statt, so daß die Facetten der Cornea geschwellt und auseinandergedrängt werden. Die zwei Erscheinungen, ödematöse faszikuläre Durchtränkung auf der einen Seite und polynucleäre Infiltration auf der anderen Seite, sind immer in den ersten Perioden vorhanden, und aus der Prävalenz der einen oder der anderen Erscheinungen resultieren zwei verschiedene Typen der cornealen Veränderungen, die vorwiegend infiltrative mit kontinuierlicher oder herdweiser Cornealtrübung und die vorwiegend ödematöse, bei der das eigentliche Cornealgewebe deutlich retikulär erscheint und bei der man in den unregelmäßigen und weiten Maschen des Reticulums in einer farblosen fibrinreichen serösen Flüssigkeit spärliche Elemente findet.

Der erste Typus ist häufiger als der zweite, welchen man als Ausnahmeerscheinung ansehen kann und welcher gewöhnlich von einem oberflächlichen nekrotischen Prozesse von diphtheroidem Typus begleitet ist.

Mit dem Fortschreiten des Prozesses, während am Limbus corneae die Anhäufung der Infiltrationszellen um die Gefäße mit hypertrophischen Wandungen, manchmal unter dem Auftreten kleiner Hämorrhagien, immer dichter und kompakter wird, treten in der übrigen Cornea von der Peripherie nach dem Zentrum verlaufende kleinste Gefäßchen auf, und es sammeln sich von Tag zu Tag immer mehr Infiltrationszellen zwischen den Bündeln der eigentlichen Cornealsubstanz, die sich strich- und schichtenweise anordnen. Erst an der Peripherie, dann in der übrigen Cornea, ändert sich der Typus der Infiltrationszellen; um den 18. Tag herum beginnen die polynucleären Elemente, besonders die eosinophilen, sich zu vermindern, die Mononucleären, Lymphocyten, Makrophagen, die hypertrophischen

spindelförmigen und runden fixen Zellen nehmen zu; hier und da erscheinen auch Gruppen von Plasmazellen.

Während in dieser Zeit bei vielen Fällen die Cornea teilweise oder in ihrer ganzen Dicke mehr oder weniger kompakt infiltriert ist und zunehmend vascularisiert wird, bemerkt man bei anderen Fällen eine ausgesprochene Neigung des Prozesses, sich in umschriebenen, meist tiefen punkt- und strichförmigen Herden anzusammeln, mit der konstanten Tendenz, sich nach außen einen Weg zu bahnen, durch Auseinanderdrängung der Cornealbündel, welche sehr deutlich regressive Prozesse eingehen: es entstehen kleine intracorneale Abceßchen, die von Polynucleären und Lymphocyten, aber immer ausgesprochener von den letzteren gebildet werden, oder auch oberflächliche, auf kleine Cornealzüge beschränkte eitrig-nekrotische Zonen, welche sich entleeren und Anlaß geben zu kleinen Substanzverlusten von verschiedener Größe und Tiefe mit häufig etwas ausgehöhlten Rändern, deren Grund granulöser Detritus und Zellfragmente bedecken. Eine Tendenz zur oberflächlichen Nekrose des Cornealgewebes ist übrigens eine recht häufige Erscheinung, besonders im Zentrum der Cornea, auch ohne Zusammenhang mit den Eiteransammlungen; oft findet man auch, besonders an der Peripherie der Cornea, eine umgekehrte Erscheinung, nämlich eine kompakte polymorphe Infiltration von granulomatösem Typus, ohne irgendwelche Tendenz zur Verschmelzung und Elimination, sogar mit der Bildung von Wucherungen, welche dann sehr langsam die reaktive bindegewebige Reaktion eingehen, ohne zu Substanzverlusten Anlaß zu geben. Um den 12. bis 15. Tag erreichen die Erscheinungen ihren Höhepunkt, und es treten bemerkenswerte Veränderungen im Typus der Zellinfiltration ein: fast völliges Verschwinden der Polynucleären, Ersatz derselben durch Lymphocyten, Makrophagen und Plasmazellen, Zunahme der cornealen Vascularisation, Rückgang der ödematösen Erscheinungen, Beschränkung der nekrotischen und suppurativen Prozesse; Beginn der Reparationserscheinungen am Limbus.

Die Infiltration hat in dieser Epoche gewöhnlich fast die ganze Cornea bis an ihre hintere Fläche befallen, die *Descemet*sche Membran ist abgestoßen, in der vorderen Kammer besteht eine mehr oder weniger ausgesprochene Ansammlung von Zellen, besonders Polynucleären; manchmal findet sich eine dem größten Teil der hinteren Cornealfläche adhärente Verschleierung, besonders an den Iris-Corneal-Winkeln, manchmal ein deutliches Hypopyon; aber ich beobachtete nie die Bildung einer infiltrativen eitrigen Ansammlung mit Eröffnung der vorderen Kammer, nie nekrotische Erscheinungen an den tiefen Bündeln der Cornealsubstanz, wie sie am vorderen Teile der Cornea vorkommen.

Um den 20. Tag herum ist im allgemeinen ein sehr deutlicher Rückgang der infiltrativen Cornealerscheinungen eingetreten; das Infiltrat ist weniger kompakt, es vermehren sich die Fibroblasten, die Zellen sind fast alle lymphocytär und plasmatisch, neue Gefäße treten nicht mehr auf, die Cornealbündel rücken zusammen; die nekrotischen Partien sind größtenteils eliminiert, man bemerkt auch an der Cornealoberfläche die Zeichen des Rückganges zum normalen Zustand; noch lange bleibt ein lympho-plasmacelluläres Infiltrat am Limbus und in der Dicke der Sclera um zahlreiche Gefäße mit verdickten Wandungen bestehen. Bei ausgesprochenen Ulcerationserscheinungen und sehr tiefen und kompakten Infiltraten ist eine Rückkehr zum normalen Zustand der Cornealbündel ausgeschlossen; man beobachtet die Bildung eines erst vasculären, dann bindegewebig-fibrösen Gewebes mit spärlichen Zellelementen und Gefäßen.

Die Iris und die Ciliarkörper nehmen konstant am entzündlichen Prozesse teil, nach demselben Typus wie die Cornea, nur different durch die reiche Vascularisation dieser Gewebe.

Der histologische Befund der Veränderungen in diesen Gebieten entspricht nach Schwere, cytologischen Charakteren und Entwicklung dem an der Cornea und Conjunctiva. In der akuten Periode mehr oder weniger ausgesprochene Erweiterung der Blutgefäße, ödematöse Durchtränkung, Auftreten eines spärlichen Infiltrates aus vornehmlich eosinophilen Polynucleären; der Prozeß erreicht am 10. bis 12. Tage seinen Höhepunkt, die Gefäße sind strotzend mit roten Blutkörperchen gefüllt, hier und da kleine Hämorrhagien; dichte Infiltrate um die Blutgefäße, Auseinanderdrängung der Bindegewebs- und Muskelfasern und der dem Gewebe eigenen Pigmentelemente; Veränderung der Infiltration durch Überwiegen der Lymphocyten und Plasmazellen, welche deutlich die Oberhand gewinnen, bis schließlich nur Anhäufungen von Plasmazellen bestehen.

Die Zellen der vorderen Bekleidung der Iris erscheinen primär wenig verändert; bei schwereren Entwicklungsgraden in Cornea und Iris kommt es zu einer mehr oder weniger ausgesprochenen Abstoßung des durch degenerative Prozesse in Protoplasma und Kern ihres speziellen Charakters beraubten Epithels; auch die Zellen der hinteren Irisfläche und der Ciliarkörper machen ähnliche Veränderungen durch.

In der vorderen Kammer findet man konstant Entzündungszellen, besonders polynucleäre, meist der hinteren Cornealfläche adhärent und gemischt mit abgestoßenen Corneal- und Iriszellen; manchmal findet man eine kompakte Anhäufung von Polynucleären und Mononucleären, spärlichen Plasmazellen, so daß man den Eindruck eines Hypopyons hat; doch ist die Erscheinung fast immer von kurzer Dauer; es folgt die Resorption des Exsudates der vorderen Kammer mit Hinterlassung spärlicher Polynucleärer und abgestoßener Epithelelemente.

Manchmal beobachtet man einen ausgedehnteren, sozusagen diffusen, kontinuierlichen Prozeß der Cornea, vorderen Kammer, Iris, Ciliarkörper und Camera posterior, der sich nach hinten auf den größten Teil des Uvealtraktus erstreckt; es bildet sich ein an Lymphocyten und Plasmazellen reiches kompaktes Infiltrat, gemischt mit abgelösten Zellelementen, roten Blutkörperchen, Pigmentzellen, Pigmentgranulis, abgestoßenen und degenerierten Epithelzellen; beide Kammern obliterieren; man hat ein kompaktes homogenes, durch die ihn zusammensetzenden Zellen polymorphes Gewebe von granulomatösem Typus vor sich.

Die entzündlichen conjunctivalen Erscheinungen sind, wenn ciliare Prozesse bestehen, immer sehr ausgesprochen, es kann sogar die Verbreitung entlang der Choroidea nach der Sclera zu erfolgen: die Gefäße der Chorioidea sind erweitert, blutreich, ihre Wandungen sind infiltriert.

Man kann unter Umständen einen reaktiven Prozeß verfolgen, der durch die Sclera sich mit immer mehr abgeschwächten Erscheinungen von demselben Typus sich von vorne nach hinten bis auf die perineuralen Membranen in engen Beziehungen zu den Bahnen des Opticus sich ausdehnt.

Die Retina scheint im allgemeinen nur sekundär betroffen zu werden.

b) *Allgemeine Komplikationen, besonders von seiten des Nervensystems.* Die direkt nach der cornealen Verimpfung des menschlichen Herpes-Materiales auf Kaninchen auftretenden Allgemeinerscheinungen sind im allgemeinen wenig in die Erscheinung tretend. In den ersten Tagen sind keine auffallenden Veränderungen des allgemeinen Zustandes vorhanden; das Tier frißt wie gewöhnlich, und die Temperatur ist normal; nur in der Periode der stärksten Entwicklung der Augenveränderungen zeigt sich das Tier deprimiert, frißt freiwillig schlecht und weist etwa 48 Stunden lang eine Temperaturerhöhung von 1—2° auf; nach dieser kurzen Periode pflegen alle Allgemeinstörungen zu verschwinden, und das Tier gewinnt Lebhaftigkeit und Appetit wieder; selten kann man in 2 Wochen eine beträchtliche Verminderung des Körpergewichts feststellen.

Im Blute findet man nur eine leichte polynucleäre Leukocytose und Eosinophilie, immer von kurzer Dauer: Vermehrung der Totalzahl der Leukocyten von 3000 auf 5000, des Prozentsatzes der amphophilen Polynucleären bis auf 20%, der Eosinophilen bis auf 5%.

Bei 4 Kaninchen unter den vielen corneal direkt mit menschlichem Material geimpften kam ein sozusagen identischer Symptomenkomplex mit besonderem Befallensein des Nervensystems und stets tödlichem Ausgange zur Beobachtung.

Bei 2 Fällen stammte das Virus von einem Patienten mit Herpes bei Influenza, bei einem dritten Fall von einem Meningitiker, beim vierten von einem idiopathischen Herpes febrilis.

Beim ersten Kaninchen, welches den weiter zu beschreibenden Symptomenkomplex darbot, war eine Enucleation des rechten Auges vorgenommen worden, welches den Prozeß der Keratitis-Conjunctivitis vom 9. Tage der Entwicklung aufwies; etwa 24 Stunden nach der Operation, welche bei anderen Kaninchen ohne weitere Folgen verlaufen war, zeigte das Tier an der operierten Seite erst spastische, dann paretische Erscheinungen an den Hinterbeinen; dann traten Bewegungen der Wirbelsäule nach dem Kopfe zu auf, Drehung des Kopfes und des Rumpfes auf die operierte Seite, einseitige Hemiparesen, lebhafte Kaubewegungen mit Speichelfluß, vollständiger Verweigerung der Nahrung, Hyperthermie, Lagerung auf die operierte Seite, tonisch-klonische Kontraktionen der Beine der anderen Seite, Trismus, Hypothermie, Tod 48 Stunden nach Beginn der Erscheinungen. Die Sektion ergab keinen grobeitrigen Prozeß im Operationsgebiet und am Auge, keine bemerkenswerten Veränderungen an den inneren Organen, außer einer mäßigen diffusen Hyperämie, eine deutliche Kongestion der Meningen und Hirnrinde, spärliche Hämorrhagien in sichtbaren Erweichungsherden.

Nach dem Vorausgang der Operation konnte man daran denken, daß das Krankheitsbild am Nervensystem auf meningealen Erschcinungen banalen Charakters beruhen könne, welche ihren Ausgang vom Augapfel und vom Nervus opticus genommen hätten. Aber die drei in kurzem Intervall bei anderen Kaninchen beobachteten Fälle, die mit dem Virus des menschlichen Herpes febrilis corneal geimpft waren, bei denen keine Operation vorausgegangen war und bei denen derselbe Symptomenkomplex auftrat, führten zu der Annahme, daß die Hirnveränderungen unabhängig von dem Eingriff auf den Übergang eines pathogenen Agens auf das Nervensystem zu beziehen wären, welches direkt oder indirekt von den Augenveränderungen stammte.

Zwei von den drei betroffenen Kaninchen erkrankten am 10. und 11. Tage, das dritte zeigte am 20. Tage nach der Inokulation die Krankheitssymptome; alle drei Kaninchen starben am 3. Tage nach dem Auftreten der Symptome, welche immer die gleichen waren und den beim ersten Kaninchen beschriebenen entsprachen.

Der Allgemeinzustand des Kaninchens deutet auf in den Nervenzentren eingetretene Veränderungen hin; das Tier verliert seine Lebhaftigkeit, ernährt sich sehr kümmerlich, nimmt schnell ab, hat struppiges Haar und nimmt eine besondere Gebärdung an, welche in Beziehung zu nervösen Veränderungen steht; am 2. Tage tritt immer eine mehr oder weniger ausgesprochene Hyperthermie auf, welche erst in den letzten Lebensstunden des Tieres sinkt.

Die nervösen Erscheinungen stellen alle Charaktere einer akuten meningealen und corticalen Reaktion dar, einige Symptome scheinen nicht rein cortico-meningealen Ursprungs zu sein, sondern sprechen für

die Teilnahme der Kerne der Basis und des Bulbus; es handelt sich in konstanter Weise um ein aus spastisch-paretischen und Inkoordinationsphänomenen sich zusammensetzendes Bild, welches schnell zu schweren Allgemeinerscheinungen führt und mit dem Tode durch Atmungslähmung schließt; befallen sind zuerst die Muskeln der Hinter-, dann die der Vorderbeine, die des Halses, die Kaumuskeln, die des Rumpfes; im allgemeinen gehen den paretischen Erscheinungen spastische voraus, aber diese zwei Zustände können wechseln und nebeneinander bis in die letzten Entwicklungsstadien des Prozesses dauern; bis zum Ende können in ganz kurzen Zeiten wahre Paralysen in einigen Muskelgruppen, besonders der Beine, auftreten, während ein Kontraktionszustand an den Kaumuskeln, den Muskeln des Halses und der Respiration, mit schnellstem Übergang zum Stadium der terminalen Lösung, begleitet von Hypothermie und komatösem Zustand, besteht; Urin und Kot gehen meist nicht ab, und bei der Autopsie findet man sogar eine gefüllte Blase.

Die spastischen Initialerscheinungen können wegen ihrer geringen Ausbildung und kurzen Dauer der Beobachtung entgehen; viel häufiger wird Schwankung im Gange, Ablenkung nach einer Seite, der Zustand der homolateralen Hemiparese und Rotationsbewegungen der Glieder der gesunden Seite um die paretische Seite festgestellt; in dieser Periode, welche den ersten 24 Stunden der Entwicklung des Prozesses entspricht, führt das Tier auch Bewegungen der Wirbelsäule nach vorn und seitliche Kopfbewegungen und Körperbewegungen aus, ohne daß ein wahrer spastischer Kontraktionszustand der entsprechenden Muskeln besteht.

Am 2. und 3. Tage kommt es zu Opisthotonus intermittens, zu Kaubewegungen ins Leere und Speichelansammlung im Munde; die Respiration ist angstvoll und nach Tiefe und Häufigkeit unregelmäßig. Am 3. oder 4. Tage nehmen die Lähmungserscheinungen an den Beinen der betroffenen Seite zu, so daß das Tier nach der Seite gebeugt ist, aber man beobachtet noch in Intervallen Kontrakturen und Tremor der Glieder bald der einen, bald der anderen Seite, sowie auch spastische und dann paretische Erscheinungen an der zuerst unbeteiligt gebliebenen Seite; die Respiration wird häufiger und oberflächlicher, oft besteht Trismus; die Hautsensibilität ist im allgemeinen erhalten, obwohl auf der gelähmten Seite vermindert; der Conjunctivalreflex ist erhalten. Die Bewegungsphänomene, die homolaterale Rotation des Kopfes und Halses, die Kontraktur des Nackens nehmen an Intensität ab, werden intermittierend und weichen nach und nach einer allgemeinen Lösung, die kaum durch partielle Muskelkontrakturen unterbrochen werden.

Keines der Tiere mit dem eben beschriebenen Krankheitsbilde überlebte den 4. Tag.

Die *histologische Untersuchung des Zentralnervensystems* zeigt vor allem eine von Fall zu Fall bemerkenswert verschiedene Verbreitung und Intensität der Veränderungen, die im allgemeinen größer sind, als der makroskopische Befund bei der Autopsie erwarten ließ.

Die zirkulatorischen und infiltrativen Veränderungen der Arachnoidea und Pia mater sind konstant und immer deutlich, besonders an dem vorderen Teile der Hirnlappen, in den Sulci interlobulares an den Plexus chorioidei, entlang der Ventrikelwände.

Bei den gestorbenen Kaninchen ist es natürlich nicht leicht, die ersten Veränderungen zu beurteilen; man sieht nebeneinander sehr verschiedene Stadien eines einzigen Prozesses, von der einfachen Gefäßdilatation mit mäßiger perivasaler seröser Durchtränkung bis zu den primären entzündlichen Veränderungen der Gefäßwände und der perivasalen Lymphspalten mit spärlichen, besonders aus Lymphocyten bestehenden Infiltraten, und schließlich verschiedene Formen und Grade von Zellanhäufungen um die Gefäße der Meningen und an ihren Verzweigungen in der Rinde. Am häufigsten und verbreitetsten findet man eine Erweiterung der Subarachnoidealräume und der adventitiellen und periadventitiellen Lymphspalten, welche dem Verlaufe der in die Hirnsubstanz eindringenden Gefäße folgen; manchmal erscheinen diese Gefäße eingeengt und so gut wie geschwunden durch die großen Erweiterungen der Blutgefäße, welche in diesen Spalten verlaufen, und die Anhäufung der Entzündungselemente, welche die Spalten ausfüllen; aber auch in diesen Fällen sieht man außerhalb der auf stärkere Hyperämie und Infiltration beschränkten Züge immer ein deutliches subarachnoidales und perivasales Ödem, welches sich auch unter die Pia mater, diese von der Hirnsubstanz abhebend, ergießt, besonders dort, wo die Infiltration zum Ödem hinzutritt; wenn der Schnitt eine interlobuläre Gehirneinkerbung trifft, beobachtet man diese Erscheinungen in recht deutlicher Weise; es erscheint dann der ganz keilförmige Raum, der begrenzt ist durch die Faltung der Meningen zwischen den beiden Oberflächen der Hirnlappen, eingenommen durch stark erweiterte, kongestionierte, von mehr oder weniger reichlichen Zellanhäufungen umgebene Gefäße, und man kann gut die diffuse Abhebung der Arachnoidea und der Pia durch die umschriebenen oder diffusen Infiltratanhäufungen um die Gefäße oder durch die freien Infiltrate zwischen Meningen und Gehirnsubstanz verfolgen.

Die in die Gehirnsubstanz eindringenden Gefäße treten in sehr deutlicher Weise als mehr oder weniger voluminöse Stränge, dargestellt durch dichtgedrängte Infiltrationszellen, die manschettenartig in den adventitiellen Spalten und außerhalb derselben in den periadventitiellen Räumen angehäuft sind, hervor; von diesen Strängen gehen zahlreiche kleinere Stränge in die Hirnsubstanz hinein, welche in diffuser Weise und zum größten Teile durch streifenförmig und herdweise angeordnete Infiltrationszellen verdrängt und verändert ist.

Diese besonders perivasalen und in den Lymphspalten sich abspielenden Vorgänge beschränken sich nicht auf die oberflächlichen Partien der Rinde, sondern sie dringen durch die graue Substanz in die weiße Substanz hinein und veranlassen dort kleine, deutliche hyperämische und infiltrative Herde.

Trotz der beträchtlichen Hyperämie und der perivasculären Veränderungen sind hämorrhagische Erscheinungen sehr selten, und erst nach langem Suchen findet man kleine Blutaustritte in den periadventitiellen Räumen und außerhalb derselben in der Nervensubstanz. Die Veränderungen an den Gefäßwänden erweisen sich bei näherer Prüfung als geringfügig; die Endothelien erscheinen vielfach geschwellt mit voluminösem Kern; sie sind mechanisch von den Infiltrationszellen beiseitegedrängt, selten losgelöst; etwa vom 20. Tage an können entzündliche Modifikationen der Struktur auftreten; aber im allgemeinen bewahren die

Gefäßwände eine bemerkenswerte Integrität, auch an Stellen dichter reaktiver Zellansammlungen. Die entzündlichen Veränderungen sind vorwiegend perivasal, aber man findet auch unabhängig von den Gefäßen Gebiete von nervöser Substanz mit diffusen interstitiellen Zellinfiltraten, und gerade an diesen Herden findet man die eingreifendsten destruktiven Veränderungen an den Geweben und regressiven Erscheinungen an den Infiltratzellen selbst. Die perivasalen und interstitiellen Veränderungen finden sich in der Regel an der Rinde der Parietal- und Occipitalwindungen, viel seltener am Schläfen- und noch seltener am Frontallappen; dagegen sind in konstanter Weise mehr oder weniger stark die Windungen des Hippecampus und Ammonshorn befallen, in diffuser Weise aber besonders das Gebiet der großen Pyramidenzellen. Von den im Zentrum und an der Basis gelegenen Kernen der grauen Substanz weist der Thalamus opticus am häufigsten zusammen mit dem Gewebe um den Aquaeductus Sylvi hyperämische Infiltrationsherde manchmal mit tiefen Gewebstrennungen auf.

Am Bulbus und an der Medulla oblongata keine oder ganz spärliche entzündliche Veränderungen; völliges Fehlen derselben an der grauen und weißen Substanz des Kleinhirns.

Am Chiasma nervi optici wurden manchmal und in sehr mäßigem Grade Entzündungserscheinungen festgestellt: Hyperämie, Ödem, Infiltration in den subarachnoidalen Spalten, besonders um die Gefäße herum, aber ohne Beteiligung des Nervengewebes. Besonders wichtig sind die Veränderungen an den Plexus und den Wänden der Ventrikel; das vasculare Gefäßnetz, die Pia mater vor sich herdrängend, zeigt unter dem kontinuierlichen Ependym dichtes Zellinfiltrat; das bindegewebige Stützgewebe ist vermehrt, ödematös, durch Infiltrate auseinandergedrängt; Hämorrhagien fehlen: die ependymale Bekleidung ist durch die Durchtränkung und akute Infiltration verdrängt. Unter dem Ependym und den Ventrikeln, außerhalb der Zone der Plexus choroidei, kleine perivasale Entzündungsherde mit diffuser und streifenförmiger Zellansammlung unter einer wenig veränderten Bekleidung. Der Ventrikelinhalt weist keine Anomalien auf.

Die Natur der Infiltrationselemente erkennt man am besten in den starken Zellanhäufungen um die Gefäße in den Subarachnoidalräumen oder in der vollen Dicke der grauen Substanz oder an der Hippocampuswindung. Die Zellen, welche sie zusammensetzen, sind folgende:

1. Sehr kleine, fast vollkommen runde Mononucleäre mit großem stark färbbaren Kern und spärlichem schwach basophilen Protoplasma, mit allen Charakteren der Lymphocyten des Blutes.

2. Größere runde oder leicht ovaläre Mononucleäre mit großem zentralen chromatinreichen Kern mit deutlichen Nucleolen; das nicht granulöse mäßige Protoplasma färbt sich schwach oder mäßig basophil.

3. Noch viel größere ovaläre oder polygonale oder fast völlig runde Mononucleäre mit exzentrischem, ovalärem oder rundlichem, manchmal buckligem, wenig Chromatin enthaltendem Kern mit deutlichen Nucleolen, mit reichlichem, schwach acidophilen Protoplasma.

4. Sehr große Elemente mit einem einzigen voluminösen, manchmal buckligem, chromatinreichem Kern, mit grobgranulösem, schwach pyrinophilem Protoplasma; im Innern des Protoplasmas dieser Zellen finden sich manchmal Stückchen und Blöckchen degenerativer Elemente.

5. Längliche spindelförmige, ovaläre, manchmal mit gut entwickelten Ausläufern versehene Zellen mit zentralem, ovalärem, großem Kern, mit wenig Chromatin, manchmal mit Pigmentkörnchen im Protoplasma.

6. Kleine rundliche Plasmazellen von lymphocytoidem Typus in geringer Zahl.

7. Größere Plasmazellen, mit intensiv pyrinophilem Protoplasma, mit exzentrischem, peripher Chromatin führendem Kern; zahlreicher und manchmal in kleinen Häufchen.

8. Elemente mit den Charakteren der Polynucleären des Blutes mit neutrophilen oder acidophilen Granulationen im Protoplasma, in kleiner Zahl und immer vereinzelt.

9. Einige längliche, stäbchenförmige Elemente mit sehr spärlichem Protoplasma, länglichem, chromatinarmem Kern mit 2 oder 3 Nucleolen an den entgegengesetzten Polen.

10. Rote Blutkörperchen in verschiedener Quantität, immer aber spärlich. Sieht man von den vergrößerten, geschwellten, rundlichen Gefäßendothelien ohne chromatische Oxyphilie ab, so sind die Infiltrate vor allem aus lymphocytoiden Zellen, Monocyten, Polyblasten und Fibroblasten von verschiedenem Typus, lymphocytoiden Plasmazellen, seltenen Polynucleären und roten Blutkörperchen zusammengesetzt.

Die Fibroblasten und die Polyblasten sitzen meist in unmittelbarer Nachbarschaft der Gefäßwände, die Monocyten etwas entfernter von den Gefäßen, die Lymphocytoiden, die Polynucleären und die Plasmazellen entfernen sich am meisten von den Gefäßwänden und setzen fast allein die interstitiellen Infiltrate im reinen Nervengewebe zusammen; sie sind scheinbar unabhängig von den Gefäßen und im intimeren Kontakt mit den nervösen Elementen.

In Herden älteren Datums gehen die Infiltrationszellen und die Stützelemente des Nervengewebes eine Reihe regressiver Erscheinungen zuerst am Protoplasma, dann an den Kernen ein, welche zu einer vollkommenen Umbildung des Infiltrationsgewebes führen können: kleine scharf abgegrenzte nekrobiotische Herde in einer Anhäufung von wohl erkennbaren, aber schlecht definierbaren Zelltrümmern; diesen Herden fehlt der größte Teil der Charaktere der Erweichungsherde; sie unterscheiden sich auch gut von den kleinen hämorrhagischen Herden, welche man selten, in spärlicher Ausbildung, mitten im Nervengewebe, um anscheinend intakte Capillaren mit geringen Endothelveränderungen findet. Rote Blutkörperchen sind nur spärlich in dem Gewebe zu finden; in vorgerückteren Stadien spärliche pigmentführende Zellen und eine mäßige Verteidigungsreaktion von seiten des Stützgewebes.

Da es sich um akut gestorbene Tiere handelt, konnten nicht alle Stadien des Zerstörungsprozesses und der Reparation, vielmehr nur die Stadien der höchsten Entwicklung des Prozesses verfolgt werden.

Bei der Untersuchung mit den üblichen Fixations- und Färbemethoden erkennt man, daß außerhalb der Zonen starker Hyperämie, starker Infiltration und starken Ödems die Nervensubstanz gar nicht oder wenig verändert ist; die Verteilung der Zellen, der Zustand der Gefäße und Stützgewebe, die grobe Zellstruktur scheint gut erhalten; in den stärkeren Entzündungsgebieten sieht man auf den ersten Blick deutliche Veränderungen des Nervengewebes.

In den fortgeschritteneren Stadien des Prozesses bemerkt man besonders in der grauen Substanz der Rinde eine deutliche Vergrößerung des pericellulären Raumes, eine Verlagerung und Deformierung der normalen Form der Zellen an den freien Neurogliazellen und den am Rande des Protoplasmas angehäuften Wanderzellen; manchmal eine Anhäufung von Infiltrationszellen um die Zelle und ihre Ausläufer; das Protoplasma ist grob vakuolisiert, der blasse Kern färbt sich homogen.

In Gebieten vorgerückterer Entzündung verdrängt und unterdrückt die Infiltration die nervösen Elemente, die Kerne der Neuroglia sind spärlich, in unregelmäßiger Weise gerunzelt, überfärbt, die Zellränder ausgezackt, verwaschen, das

retikuläre Protoplasma schlecht färbbar, der Kern an die Peripherie verlagert; noch schwerere Veränderungen in noch fortgeschritteneren Perioden, besonders in den nekrobiotischen Herden; die nervösen Zellelemente sind auf Schatten mit unklaren Umrissen beschränkt, die Kerne erscheinen wie homogene Chromatinblöckchen, sind intensiv färbbar, manchmal frei inmitten eines granulösen und amorphen Detritus: nur die Kerne der Neuroglia sind gut konserviert; mitten in dem nekrobiotischen Gewebe sind alleine deutlich die Infiltrationselemente, und zwar fast ausschließlich Plasmazellen.

Mit den feineren Färbemethoden (*Nissl, Cajal, Bielschowsky*) lassen sich die gemachten Bemerkungen bestätigen. In weniger vorgeschrittenen Stadien mäßige Veränderungen der tigroiden Substanz, die in wenig deutlichen, mehr unregelmäßigen, spärlicheren Schollen besonders um den Kern sich findet; mit dem Stärkerwerden des Prozesses werden die Chromatinschollen weniger deutlich, krümlig und häufen sich als wenige Granulationen an den Zellpolen an; die fibrilläre Struktur wird gröber, unregelmäßiger, weniger erkennbar; die Neurofibrillen werden in den Stellen stärkster Zellinfiltration in ihrer Richtung abgelenkt, dann auf Fragmente und spärliche Granula reduziert.

Diese Beobachtungen gelten besonders für die großen Rindenzellen, die am meisten betroffenen Gebiete und besonders die Stellen der nekrobiotischen Herde; dort sieht man schon mit schwacher Vergrößerung mit den Metallimprägnationsmethoden eine blässere Färbung, mit stärkeren Vergrößerungen einen granulösen diffusen Niederschlag mit Fragmenten von Fasern und Blöckchen degenerierten Gewebes, dazwischen wenige fast normale Elemente. An anderen Gebieten sind die Nervenfasern gut erhalten, mehr verlagert als unterbrochen und zerstört. Die Neuroglia scheint gegen das Virus sich resistenter zu verhalten.

4. Weitere Überimpfungen auf Tiere.

Wir betrachten jetzt die Erscheinungen, welche nach Übertragung des herpetischen cornealen tierischen Materiales auftreten, wenn dieses auf verschiedenem Wege auf Tiere derselben oder anderer Art übertragen wird. Wir erwähnten schon als Charakteristikum des herpetischen cornealen Prozesses die Leichtigkeit und Konstanz, mit der er sich bei geeigneter Technik in sozusagen unbegrenzter Weise auf andere Tiere weiter übertragen läßt. Ich betrachte gesondert die Übertragungen auf cornealem oder, besser gesagt, okularem Wege und die Übertragungen auf extraokularem Wege.

A. Übertragung des Materiales der herpetischen Keratitis bei Kaninchen auf okularem Wege.

Am bequemsten und sichersten wird der herpetische Prozeß bei neuen Tieren durch Scarificationen auf der Hornhaut dieser Tiere und Impfung von der Hornhaut eines an einer typischen Keratitis herpetischen Ursprungs erkrankten Kaninchens hervorgerufen. Am leichtesten gelingt die Übertragung an Kaninchen, aber sie ist auch relativ leicht bei Meerschweinchen zu erzeugen.

Es gibt genaue Vorschriften, um die Haftung des geimpften Materiales und den weiteren Verlauf des Prozesses zu sichern.

Zunächst ist auf die Inokulationsmethode Rücksicht zu nehmen: Es ist nicht nötig, tiefe und sehr zahlreiche und nahegelegene Scarificationen auf der Hornhaut vorzunehmen, um die Haftung zu veranlassen, die Schwere des Traumas veranlaßt nicht in konstanter Weise die schwere Entwicklung des cornealen Prozesses; zur Haftung genügen oberflächliche und entfernte Scarificationen, und diese Methode ist sogar geeigneter, um die verschiedenen Phasen des Krankheitsprozesses zu verfolgen, der im allgemeinen bei zu heftig ausgeführten Scarificationen weniger klar verläuft und durch den Zutritt der groben traumatischen Erscheinungen gestört wird, welche auf kurzem Raum zu konfluenten Veränderungen führen. Man erhält auch manchmal ein positives Resultat durch einfache Übertragung des virulenten Materials auf die anscheinend intakte Hornhautfläche und in den Conjunctivalsack; aber es ist nicht leicht, festzustellen, ob die Mucosa und das Cornea-Conjunctiva-Epithel unbeschädigt sind und nicht leichte Substanzverluste aufweisen, welche als Eintrittspforte für das Virus dienen. Man erhält leicht die Haftung des Virus durch Annäherung und leichte Berührung eines gesunden und eines kranken Kaninchenauges. Im allgemeinen ist die Haftung sicherer, wenn man die Palpebrae einige Zeit auseinanderhält; aber man erhält auch manchmal Fehlschläge nach dieser Technik, während auch nach unsorgfältiger Technik positive Resultate zustande kommen.

Von großer Bedeutung ist der Grad der Verdünnung des Herpesmaterials; das unverdünnte Keratitismaterial ist zweifelsohne das aktivste Vehikel für das experimentelle Kontagium, während der Prozentsatz der positiven Ergebnisse parallel zu den Verdünnungen mit physiologischer Kochsalzlösung abnimmt, wenn man auch mit stark verdünntem Material Haftungen erzielen kann.

Was die Resistenz des Virus gegen verschiedene Agenzien betrifft, so erhielt ich positive Resultate: nach 4tägigem Aufenthalt des Keratitismaterials in Thermostaten bei 37°, nach 24 Stunden langer Aufbewahrung in physiologischer Kochsalzlösung oder Austrocknung bei der Temperatur der Umgebung, nach 24stündigem Aufenthalt im Eisschrank, nach halbstündigem Erwärmen auf 50°; negativ war die Impfung, wenn das Material 15 Minuten lang einer 1promill. Lösung von Sublimat oder Carbolsäure ausgesetzt wurde.

Von größter Wichtigkeit für die Haftung des Virus ist das Entwicklungsstadium der Keratitis, von der das Material stammt; schon 12 Stunden nach Beginn der entzündlichen Erscheinungen an der Conjunctiva, wenn die Hornhautoberfläche auf beschränkten Gebieten verschleiert erscheint, läßt sich aus dem Conjunctivalsack impffähiges Material entnehmen: aber das Ergebnis ist oft negativ, während 24—48 Stunden später die Haftung leichter erfolgt; am 3. und 5. Tage der Entwicklung der Keratitis erhält man am häufigsten das beste virulente Material; weniger günstig, aber immer noch gut sind die Resultate am 6. bis 10. Entwicklungstage; später ist die Haftung des Materiales immer schwieriger und mit Material, welches über den 15. Tag hinaus entnommen ist, erreicht man nur gelegentlich Haftung; in einem einzigen Falle erhielt ich ein positives Resultat vom 18. Tage.

Unter günstigen Bedingungen, was Konzentration des Materials, Zeit der Entnahme und gute Technik betrifft, ist der Prozentsatz der positiven Impfungen ein sehr hoher; aber auch unter diesen Umständen kommen Fehlschläge vor, und unter den positiven Ergebnissen sieht man bemerkenswerte Schwankungen im Grade der Veränderungen, in ihrer Entwicklung und in den Komplikationen.

Impft man gleichzeitig mehrere Kaninchen mit demselben Material und derselben Technik, so erhält man bei einigen Tieren eine intensive Keratitis mit akut entzündlicher Entwicklung und bemerkenswerten Folgen, bei anderen ist der keratitische Prozeß sehr leicht, hat einen torpiden Verlauf und hinterläßt keine

Spuren; bei anderen Tieren fehlt jede lokale oder allgemeine Reaktion. Bei Betrachtung einer größeren Reihe folgender Passagen desselben Ursprungs tritt für jeden Stamm eine gewisse Konstanz in der Virulenz zutage, welche sich wenigstens bei einem Teile der inokulierten Tiere erhält, während einige der Tiere in auffallender Weise mehr oder weniger große Abweichungen vom Typus des Stammes aufweisen; noch wichtiger ist die Beobachtung, daß die Virulenz eines Stammes, der bei einer gegebenen Passage abgeschwächt war, ohne bestimmte Regeln in folgenden Passagen wieder deutlich werden kann, so daß in einer größeren Passagenserie hohe und tiefe Virulenzzustände wechseln können, offenbar im Zusammenhang mit der Reaktionsweise der inokulierten Tiere; man hat daher manchmal den irrigen Eindruck, daß ein Virus sich nach und nach abschwächt, um schließlich jede Aktivität zu verlieren, während bei weiteren Beobachtungen eine bemerkenswerte Virulenz sich geltend macht.

Dies kommt besonders bei Stämmen mit gleich bei Beginn deutlicher Virulenz vor; dagegen bei Fällen, wo man schon bei Beginn ein Impfresultat von geringer Intensität erzielt, zeigt der Prozeß immer wieder abgeschwächte Charaktere, um schließlich ganz auszubleiben, besonders wenn man verlangsamt überträgt oder die Regeln der Technik vernachlässigt. Bei Betrachtung einer besonders großen Zahl von Keratitiden sieht man, daß die klinischen Formen des Prozesses, die wir in Umrissen als die typischen darstellten, sich immer sehr genau wiederholen, sowohl in der Zeit der Inkubationsperiode (12—36 Stunden), wie in den Erscheinungen der bulbären und palpebralen Conjunctivitis, wie in den vorübergehend vesiculo-pustulösen, dann oberflächlich circumscript-infiltrativen, in der Folge tiefen und diffusen von einer irido-cyclitischen Reaktion und mehr oder weniger ausgesprochenem Hypopyon begleiteten Hornhauterscheinungen. Man betrachtet auch Differenzen im Typus der Veränderungen selbst, veranlaßt durch das Prävalieren der einen oder der anderen klinischen Charaktere, der Tendenz zur Pustelbildung, zur Bildung intracornealer Mikroabscesse, zu mehr oder weniger scharf begrenzter Zerstörung der obersten Hornhautschichten; bei anderen Formen wieder Neigung zur diffusen tiefen Infiltration mit kompakter Trübung ohne oberflächliche Zerstörung mit beschränkten Trennungsvorgängen an den Corneafasern; beim ersten Fall Hinterlassung punktförmiger oder streifiger weißer Flecke, beim zweiten Falle mehr oder weniger ausgedehnter Leukome.

Die Teilnahme der Iris und der Ciliarkörper, die Reichlichkeit der Ansammlung in der vorderen Kammer, vordere und hintere Synechien sind bei einigen Fällen deutlicher, bei anderen kaum angedeutet. Natürlich entsprechen diesem allgemeinen konstanten Bilde und diesen verschiedenen nach Grad und Typus abweichenden Veränderungen die histologischen Befunde mit den schon oben beschriebenen allgemeinen Charakteren und mit den nicht wesentlichen Modifikationen des Prozesses in den verschiedenen Kombinationen der infiltrativen, degenerativen, nekrobiotischen, Resolutions- und Reparationserscheinungen. Man findet aber immer in der ersten Zeit die fundamentalen Linien des Prozesses mit epithelialem Sitz und vesiculärem Typus, schnell hinterher mit intracorncalen und conjunctivo-sklerotischem Sitz, mit vorübergehender polynucleärer, eosinophiler, dann mit persistenter mononucleärer und plasmacellulärer Infiltration, mit langsamer hypertrophischer epithelialer und vasculo-sklerotisierender Entwicklung in die Tiefe.

Man kann Variationen nach verschiedenen Typen aufstellen: einen suppurativen, einen ulcerativen, einen ödematös-hämorrhagischen, einen vegetierenden, einen granulomatösen Typus, aber es scheint berechtigter, alle Veränderungen auf einen einzigen Prozeß zurückzuführen und die Modifikationen auf die unvermeidbaren, wenn auch leichten Differenzen in der Inokulationstechnik teilweise auf die individuelle Reaktionsfähigkeit zurückzuführen.

Junge und in der Ernährung zurückgebliebene Kaninchen reagieren weniger lebhaft als erwachsene und gut entwickelte Tiere; weiße und pigmentarme ergeben die größte Zahl schwacher Reaktionen und Fehlschläge.

Der keratitische Prozeß dauert im Mittel ziemlich konstant 15—25 Tage; doch kommen auch bemerkenswerte Abweichungen vor; wenige Fälle verlaufen fast abortiv mit spärlicher Symptomatologie mit beschränkten Conjunctival- und Cornealerscheinungen, sie gehen in weniger als 8 Tagen zurück, nur die weitere Übertragung auf andere Tiere mit folgenden typischen Charakteren erweist ihre spezifische Natur; demgegenüber stehen ausnahmsweise lange Entwicklungen mit über 40 Tagen, mit längerer Dauer der cornealen, conjunctivalen und besonders der palpebralen Erscheinungen.

Von Interesse ist ein Fall von anscheinend spontanem Rezidiv bei einem Kaninchen, welches eine normale Entwicklung der conjunctivo-cornealen Erscheinungen dargeboten hatte mit dem Höhepunkt der Entwicklung am 10. Tage; schneller Rückgang, so daß am 18. Tage der Prozeß im Erlöschen begriffen war; am 19. Tage traten an Conjunctiva und Cornea neue akute Erscheinungen auf, mit denselben Charakteren, wie wir sie nach der Inokulation der Cornea beobachten; der Prozeß hatte eine auffallende Intensität, aber einen kürzeren Verlauf als der vorhergehende und klang definitiv nach 10 Tagen ab. Dieses spontane Spätrezidiv ist wohl zu unterscheiden von dem Aufflackern und der Verschlechterung des Prozesses während seiner Entwicklung, wie es häufig veranlaßt durch Traumen anläßlich der Abnahme des Materiales von der Cornea zwecks Weiterimpfung vorkommt. Bei 3 Kaninchen, die alle zu einer Passageserie mit demselben Virus gehörten, trat eine spontane typische Keratitis an dem nicht geimpften und keinem Trauma unterworfenen Auge auf während des Verlaufes der Impfkeratitis auf. Beim ersten Fall erschien am 16. Tage der Entwicklung der Impfkeratitis am rechten Auge, am linken ein entzündlicher Zustand der Conjunctiva und Cornea; da das Tier mit anderen geimpften Tieren in demselben Käfig sich befand, wußte man nicht, ob es sich um eine autogene oder heterogene Infektion handelte. Daraufhin wurden die Kaninchen isoliert gehalten und die geimpften Augen verbunden; in der Folge beobachtete ich bei zwei weiteren Kaninchen am 17. und 18. Tage dasselbe Vorkommnis. Bei diesen Tieren verliefen die entzündlichen Prozesse an der Conjunctiva des nicht geimpften Auges langsamer und leichter wie diejenigen bei anderen Tieren und wie an dem geimpften Auge; die Keratitis zeigte einen tiefen zentralen infiltrativen Typus, ohne ulcerative Prozesse mit einem eher torpiden Verlauf von etwa 15 Tagen; mit dem Material aus den zentralen Partien veranlaßte ich die übliche Keratitis bei anderen Tieren; die histologische Untersuchung der Keratitis in voller Entwicklung ergab charakteristischen Befund: diffuse Beteiligung der tiefen Cornealschichten an dem infiltrativen Prozeß, ohne wichtige Veränderungen an dem kaum oberflächlich abblätternden Cornealepithel. Die Erscheinungen von seiten der Iris, der Ciliarkörper und des Uvealtraktus waren sehr deutlich; der Prozeß ließ sich bis ins perineurale Gewebe des Opticus und in den arachnoidalen Räumen bis ins Chiasma verfolgen.

Eines der drei Tiere mit der deszendierenden Spontankeratitis ging unter schweren Erscheinungen von seiten des Nervensystems zugrunde, die anderen blieben, ohne Komplikationen zu zeigen, am Leben. Der Prozeß war offenbar

entlang der periopticalen Lymphbahnen der rechten Seite bis zum Chiasma vorgedrungen, und das Virus war den Nervenbahnen in den Lymphwegen gefolgt; es war dann in den Subarachnoidalräumen zu Sclera und Uvea der linken Seite gelangt und von dort auf Conjunctiva und Cornea übergegangen.

Während der zahlreichen Serienimpfungen von Tier zu Tier auf cornealem Wege kamen eine große Anzahl von Fällen mit Komplikationen von seiten des Nervensystems zur Beobachtung, alle von demselben, fast konstantem Typus, wie er nach cornealer Impfung des Kaninchenauges mit menschlichem Herpesmaterial entsteht. 25% der Tiere wiesen diese Encephalitis auf; aber die Fälle variierten sehr, je nach den verschiedenen Stämmen; bei einigen Stämmen kamen überhaupt keine Fälle von Encephalitis vor, bei anderen Stämmen erhielt ich bis zu 70% Fälle von Encephalitis. Es bestehen offenbar Stämme mit ausgesprochener Neigung, das Nervensystem zu befallen, und solche, welche keine Tendenz haben, auf dasselbe überzugehen.

Von 12 Stämmen, mit denen ich arbeitete, verursachten 4 keine Komplikationen von seiten des Nervensystems, 8 dagegen waren encephalitogen. Von diesen 8 Stämmen veranlaßten 4 schon bei der ersten Impfung von Mensch auf Kaninchen eine Encephalitis, die andern 4 zeigten diese Tendenz erst später bei den folgenden Serienimpfungen von Tier zu Tier. Indem ich die Beziehungen zwischen dem Ursprung des menschlichen febrilen Herpesvirus und der Affinität des Virus zum Nervensystem festzustellen suchte, konnte ich beobachten, daß das Herpesmaterial von Influenzakranken sich in erster Linie indirekt neurotrop erwies; das Material von 4 Herpesfällen bei Influenza gab entweder gleich oder später bei den folgenden Passageimpfungen encephalitische Prozesse von bemerkenswerter Schwere; von den 4 anderen Herpesfällen, von denen ein encephalitogenes Virus herrührte, litt der eine Patient an Pneumonie, eine Frau an Puerperalfieber, ein dritter Kranker an einer idiopathischen Herpes, der vierte an febriler Lungentuberkulose.

Die nervösen Erscheinungen bei diesen vier letzten Serien boten im allgemeinen denselben klinischen und anatomischen Typus dar, wie die vom Typus der vier Influenzastämme verursachten, aber meist befielen sie die Tiere der entsprechenden Serien mit geringerer Häufigkeit und nahmen weniger schweren Charakter an. Wenn ein Virus die Tendenz hat, zu Encephalitis zu führen, so beobachtet man, wie bei der Keratitis, sehr auffallende Differenzen in der Weise, daß ein Virus nicht notwendig encephalitogen zu sein braucht, sondern nur unter bestimmten Bedingungen, bei besonders prädisponierten Tieren eine Affinität zum Nervensystem zeigt; impft man dasselbe herpetische Keratitismaterial auf verschiedene Tiere, so bekommen die einen eine sehr frühzeitige und heftige Encephalitis, andere sehr langsam einsetzende unregelmäßige benigne, nicht unbedingt tödliche Formen; andere, obwohl cornealempfänglich, zeigen keine Nervenerscheinungen.

Zwei bis drei Passagen hindurch weist manches Tier nervöse Erscheinungen auf, dann kommen Passagen ohne dieses Syndrom, dann erscheint es wieder später bei anderen Tieren. Es besteht eine gewisse Konstanz zwischen der Schwere der Augen- und der Nervenerscheinungen, und im allgemeinen ist ein Stamm um so encephalitogener, je schwerere Cornealerscheinungen er auslöst, ebenso wie man bei Tieren nach leichter Keratitis selten Encephalitis auftreten sieht. Die Regel ist aber nicht absolut, denn man kann auch sehr heftige Keratitiden ohne folgende Encephalitis und das Umgekehrte beobachten; es ist auch die fundamentale Differenz in der Empfänglichkeit der einzelnen Individuen gegen dasselbe Virus zu berücksichtigen, ferner der Einfluß eines blutigen Eingriffs am infizierten Auge, besonders der Enucleation als auslösendes Moment einer Encephalitis. Unleugbar nimmt mit der größeren Häufigkeit der Enucleationen das Auftreten der nervösen Erscheinungen zu; im allgemeinen treten die ersten nervösen Erscheinungen

48 Stunden bis spätestens 4 Tage nach der Enucleation auf und führen am 2. bis 3. Tage zum Tode; aber sehr häufig führt die mit derselben Technik ausgeführte Enucleation nicht zu Encephalitis, und umgekehrt kommen sehr viele Fälle von Encephalitis ohne vorherige Operation vor. Treten die Nervenkomplikationen spontan auf, so können sie sehr frühzeitig auftreten, sind dann im allgemeinen schwerer und schneller verlaufend und führen am 2. bis 4. Tage zum Tode; sie können auch später auftreten, vom 18. bis 24. Tag, und noch später, sind dann weniger heftig und brauchen nicht tödlich zu endigen. Die frühzeitigste Form wurde am 3. Tage beobachtet mit Tod am 4. Am häufigsten erfolgt ihr Auftreten am 10. bis 20. Tage nach Einsetzen der Keratitis und dauert 3 Tage. Bei den akuteren und schwereren Fällen ist der Verlauf der früher beschriebene; bei den weniger schweren Fällen erfolgt eine allmählichere Entwicklung derselben Symptome, die auch isoliert sich zeigen und so bestehen bleiben können, um sich später zu verschlechtern, sich zu komplizieren und mit dem gewohnten Bilde zu enden; es kommen aber auch gutartige Formen mit partiellen unilateralen Spasmen und Paresen, mit Beschränkung auf nur ein Glied, mit diffusem Tremor ohne Kontraktionen, mit Remission der Symptome und anscheinend vollständiger Heilung vor. Bei manchen Fällen denkt man nur an eine meningeale Reizung, ohne daß die Nervensubstanz befallen ist.

Bei den schwersten Fällen tritt nach einer flüchtigen Periode corticaler Reizerscheinungen ein paretischer, dann paralytischer Zustand in die Erscheinung, und das Tier geht schnell mit kurzen Phasen motorischer Muskelreizung des Nackens und der Kaumuskeln in einen tödlichen komatösen Zustand über; bei gutartigen Fällen, die wegen der Geringfügigkeit der Erscheinungen der Beobachtung entgehen können, beobachtet man eine einfache allgemeine Depression, Nahrungsverweigerung, leichte Hemiparesen oder Paraparesen, diffusen Muskeltremor, und das Tier erholt sich völlig nach 48 Stunden.

Bei einem Falle sahen wir ein sehr leichtes paretisch-spastisches Bild von anscheinender Heilung gefolgt; aber 3 Tage später traten schwere nervöse Erscheinungen auf, die zum Tode führten.

Die makroskopischen und mikroskopischen Veränderungen der Encephalitis bei den vielen spontan gestorbenen und den getöteten Kaninchen entsprachen im allgemeinen den früher beschriebenen, doch kamen wesentliche Variationen in der Ausdehnung und Schwere der Erscheinungen entsprechend den Variationen des klinischen Bildes zur Beobachtung; aber die fundamentalen Charaktere sind immer dieselben, nämlich: Hyperämie und Ödem der Meningen, hier und da sehr kleine Hämorrhagien in Meningen und Hirnrinde, diffuse corticale Hyperämie, geschwellte und hyperämische Plexus chorioidei, gefüllte Ventrikel, an den inneren Organen bis auf eine diffuse Hyperämie keine Veränderungen.

Der histologische Befund differiert natürlich je nach den Entwicklungsstadien, und je nachdem es sich um eine sehr akute oder sehr torpide Form handelt, aber der fundamentale Typus ist der einer, selten hämorrhagischen, Meningo-Encephalitis mit deutlichen Infiltrationen um die Gefäße, in den corticalen Interstitien, im Gebiete des Hippocampus, im Thalamus opticus, zusammengesetzt aus Mononucleären, Polyblasten und Plasmazellen mit mehr oder weniger ausgesprochenen Zerstörungs- und nekrobiotischen Prozessen an den nervösen Elementen im Gebiete des Infiltrats.

Bei einigen Fällen ist der histologische Befund in Wirklichkeit spärlich, dadurch, daß die Infiltrationserscheinungen sehr begrenzt und weniger auffallend sind als bei klinisch ziemlich ähnlichen Fällen; das kommt häufiger bei schwereren und akuteren Fällen vor, wo Hyperämie und Ödem das anatomische Bild beherrschen, während man grobe und deutlich entzündliche Veränderungen bei

Fällen mit langsamerem Einsetzen findet, besonders bei um den 20. Tag des keratitischen Prozesses gestorbenen Kaninchen; vielleicht befällt das Virus von großer Aktivität bei den ersten Fällen die nervösen Elemente mit großer Heftigkeit, um sie flüchtig zu erregen und dann zu lähmen und führt den Tod des Tieres herbei, ehe sich die schweren reaktiven Prozesse ausbilden, welche sich in Infiltraten und vasculären Veränderungen darstellen; dieses Faktum ist ein Beweis für die primäre Affinität des Virus zu den Nervenelementen und die allein sekundäre und verteidigende Bedeutung der vasculo-infiltrativen Erscheinungen. Außer den schon beschriebenen Veränderungen sahen wir in Fällen langsameren und weniger stürmischen Verlaufes mit geeigneten Methoden (*Daddi-Ciaccio*) körnig-fettige Degenerationsherde in der Nachbarschaft der Gefäßwände und auch an den Nervenelementen der befallenen Gebiete.

Bei der Prüfung des Gehirns von 4 Kaninchen, welche anscheinend kein nervöses Symptom gezeigt hatten und die am 30. bis 60. Tage nach der deutlich positiven cornealen Impfung getötet wurden, fanden wir bei einem der Fälle (am 45. Tage) diffuse hyperämische und infiltrative Erscheinungen mäßigen Grades an Meningen und Hirnrinde, wie sie bei Kaninchen mit Encephalitis beobachtet wurden; dieser Befund läßt daran denken, daß leichte und der Beobachtung entgehende Formen, welche definitiv abheilen, häufiger vorkommen, als man annimmt.

Wir haben die eben besprochenen Versuche mit derselben Technik in der cornealen Impfung wiederholt, nur schickten wir vorher das Material durch einen Porzellanfilter. Wir wählten eine Cornea mit voller entzündlicher Reaktion mit einem bemerkenswert starkem encephalitogenem Virus, verrieben es in physiologischer Kochsalzlösung von 37°, ließen es einen vorher auf seine Funktion geprüften Chamberlandfilter Nr. 3 passieren und legten mit der leichttrüben Flüssigkeit bei 4 Kaninchen mittels Scarificationen zahlreiche Impfungen an; 2 Tiere bekamen keine entzündliche Reaktion, ein Tier bekam eine mäßige Keratitis, von der sich bei anderen Tieren eine typische Keratitis, bei einem mit folgender Encephalitis erzeugen ließ, beim vierten Kaninchen erhielten wir eine intensive Keratitis, deren Material, wie oben, vorbereitet und durch das Filter geschickt, bei 2 von 4 inokulierten Kaninchen eine typische in Serien weiterimpfbare Keratitis, einige Male von Encephalitis gefolgt, hervorrief. Weder klinisch noch pathologisch ließ sich eine Differenz zwischen der durch das filtrierte und durch das nichtinfiltrierte Virus erzeugten Keratitis konstatieren; die beträchtliche Verdünnung des Materials erklärt die relativ reduzierte Zahl von cornealen Haftungen; das Virus nahm in jeder Weise die ihm eigene Aktivität auch im Punkte der neurotropen Affinität an.

Auch bei diesem Material wiederholten sich dieselben Variationen in der besonderen individuellen Reaktionsweise der Versuchstiere mit Absinken der Virulenz des herpetischen Stammes bei Wiederholungen, welches aber seine allgemeinen Charaktere behält.

B. Weitere Übertragungen auf Tiere auf okularem nicht cornealem Wege oder auf anderen Wegen oder mit nicht cornealem Material.

1. Eine erste Versuchsreihe betraf die Übertragung des herpetischen cornealen Materiales auf die Conjunctiva und die vordere Augenkammer. Inokulationen mittels Scarificationen auf die Conjunctiva palpebralis und bulbaris und auf die Nickhaut: Von 6 Versuchen fielen 2 positiv aus; natürlich ist die Möglichkeit einer Übertragung des conjunctival aufgetragenen Impfmateriales auf die Keratitis nicht auszuschließen, da wir sahen, daß auch die einfache Übertragung des Materiales in den

Conjunctivalsack positive Ergebnisse gibt. Manche Beobachtungen sprechen aber für eine direkte Verpflanzung des Virus auf die Conjunctiva palpebralis und die Nickhaut, so die Heftigkeit und die Dauer der Reaktion von seiten des eigentlichen palpebralen Gewebes (mit tiefem Ödem, kompakter Infiltration, Hämorrhagien) und das Auftreten und die Entwicklung dieser Erscheinungen vor bemerkenswerten Hornhautveränderungen, welche übrigens immer wenig heftig ausfallen; ein gewisses Gewicht hat auch die Tatsache, daß eine typische Keratitis mit dem am dritten Tage vom eigentlichen palpebralen Gewebe entnommenen Materiale hervorgerufen werden kann; man darf sich aber nicht verhehlen, daß es sich um eine einfache Deponierung von seiten der Cornea bei den ständigen Berührungen beider Oberflächen handeln konnte.

Die Inokulation in die vordere Augenkammer mit herpetischem Material vom encephalitogenem Typus im Höhestadium gab mit und ohne Filtration Anlaß zu einer heftigen Reaktion mit ausgesprochenem Hypopyon, Keratitis, Iridocyclitis; bei 2 Fällen von 6 folgte eine frühzeitige und schwere Encephalitis.

Das Bild und der Typus der Conjunctivitis und Keratitis ist bei diesen Fällen von dem nach der cornealen Impfung auftretenden verschieden; es beginnt an der unteren Hälfte der Cornea, es bildet sich eine tiefe infiltrative Form aus, welche nach und nach halbmondförmig konkav gegen die Peripherie der Cornea sich hinzieht, es fehlen Veränderungen von seiten des vorderen Hornhautepithels, die Veränderungen an der Conjunctiva bulbaris sind spärlich und erscheinen langsam, sehr spärlich sind die der Conjunctiva palpebralis, sehr früh auftretend und schwer dagegen die am Uvealtraktus.

Das Hypopyon, ein wesentliches Symptom, kann den größten Teil der vorderen und hinteren Kammer befallen und besteht aus einer Ansammlung eosinophiler und neutrophiler Polynucleärer und Makrophagen, welche einen regressiven Prozeß eingehen: granuläre Degeneration, breiartige Auflösung, wobei die monucleären Zellen und die Plasmazellen immer in der Minderheit bleiben, obwohl diese Elemente wie bei dem üblichen Prozeß der herpetischen Keratitis in den eigentlichen Hornschichten, in der Dicke der Sclera, in der Iris und in den Ciliarkörpern auch auftreten, nachdem die akuteste Periode der Infektion vorüber ist.

Mit dem eitrigen Inhalt der vorderen Kammer wurden mittels Scarificationen auf der Hornhaut anderer Kaninchen Impfungen ausgeführt und veranlaßten dort das bekannte Bild der herpetischen Keratitis: mit demselben Material erhielt ich durch Inokulation unter die Dura anderer Kaninchen nach 5—8tägiger Inkubation das Bild der Encephalitis.

2. Eine zweite Untersuchungsserie betraf die Weiterimpfung des Keratitismateriales auf extraokularen Wegen. Es wurden mit dem

cornealen Material (Keratitis herpetica in voller Entwicklung), sowohl reinem wie in physiologischer Kochsalzlösung verdünntem, unfiltriertem und durch Chamberlandfilter filtriertem Materiale intravenöse, intraperitoneale, subcutane, intracutane, intratesticulare Injektionen und Hautimpfungen vorgenommen. Alle diese Versuche fielen negativ aus; es gelang schließlich nach intravenöser Injektion durch traumatische Reizung der Hornhaut des inokulierten Tieres (Scarificationen, Incisionen bei 1 Falle von 6 eine typische Keratitis zu erzeugen — das verwendete Tier wurde völlig isoliert gehalten.

3. Eine dritte Versuchsreihe hatte den Zweck, das Verhalten des in direktem Kontakt mit dem Nervensystem gebrachten herpetischen Virus festzustellen; die Ergebnisse waren bezüglich des peripheren Nervensystems sehr deutlich. Das Material der herpetischen Keratitis wurde leicht verdünnt mit physiologischer Kochsalzlösung unter die Dura, in die Subarachnoidalräume oder mitten in die nervöse Substanz gebracht, entweder durch eine Trepanationsöffnung oder mittels einer starken gebogenen Nadel durch die knöcherne Substanz des Schädels. Die Einführung des Materiales mitten in die Hemisphären veranlaßte einige Male konvulsive Anfälle mit schnellem Tod; bei den anderen nach der gleichen Methode behandelten Tieren traten keine Erscheinungen auf, die eine herpetische Encephalitis bedeuteten, auch nicht 60 Tage nach der Inokulation.

Dagegen kamen nach Injektionen unter die Dura und in die Subarachnoidalräume typische Reaktionsbilder von seiten des Nervensystems zur Beobachtung, welche der spontan nach der experimentellen herpetischen Keratitis auftretenden Encephalitis entsprachen.

Der immer sehr deutliche Komplex von kontraktiven, paretischen meningealen und corticalen Erscheinungen begann im allgemeinen am 3. bis 6. Tage nach dem Eingriff und führte schnell in 24—72 Stunden zum Tode; gutartige Formen kamen bei diesen Fällen nicht vor. Auch hier sah ich bemerkenswerte individuelle Differenzen in der Reaktionsweise der verschiedenen Tiere; während einige rasch einer schweren Encephalo-Meningitis erlagen, zeigten andere nach der Einführung desselben Materiales unter die Dura unter denselben Versuchsbedingungen keine Folgen; bei 50% der Fälle fiel die Übertragung positiv aus. Die ausgesprochener encephalitogenen Stämme lieferten das geeigneteste Material zur Erzeugung des encephalitischen Prozesses auf subduralem Wege, doch auch Stämme mit geringer oder gar keiner encephalitogener Affinität konnten bei dieser Übertragungsweise typische Veränderungen hervorrufen.

Der histologische Befund war im allgemeinen derselbe wie bei der ascendierenden spontanen Encephalitis; die Hauptveränderungen fanden sich an der Inokulationsstelle, mit deutlichem Übergang in die regionäre Hirnrinde, dann weniger

schwer an den anderen als charakteristisch bekannten Stellen; bei sehr akuten Veränderungen erreichten die reaktiv-infiltrativen Prozesse nicht dieselbe Vollständigkeit im Typus, welche man gewöhnlich am Kaninchenhirn nach 20tägiger oder längerer Entwicklung zu sehen bekommt; die meningealen Erscheinungen prävalieren vor den meningealen; kleine hämorrhagische Herde sind auffallend häufig. Einen sehr interessanten Befund erhielt ich bei drei in die Subarachnoidealräume geimpften Kaninchen; sie bekamen keine nervösen Erscheinungen, dagegen nach etwa 5—8 Tagen Augenstörungen, bei 2 Fällen einseitig, bei dem dritten Falle doppelseitig; diese begannen im hinteren Segment des Bulbus, gingen dann, auf das vordere Segment mit Ödem und Hyperämie der Sclera, Iridocyclitis, Hypopyon und schließlich Keratitis posterior über. Der Augapfel erscheint vorgetrieben, die Augenhöhle von einem infiltrativem, diffusen, subakuten, nicht eitrigem Prozesse eingenommen, der Limbus corneae hyperämisch, trübe, die erweiterten episcleralen Gefäße mit kleinen, diffusen, hämorrhagischen Herden; die Cornea an der Peripherie und in ihren tieferen Teilen getrübt; die Conjunctivalerscheinungen gering: Stase, palpebrales Ödem.

Der am 15. Tag herausgenommene Bulbus zeigte vermehrte Spannung, nirgends einen eitrigen Prozeß, die sehr reduzierte vordere Augenkammer enthielt ein mäßiges Hypopyon; Iris und Linse adhärent, die hintere Kammer verschwunden. Histologisch fand sich eine starke Hyperämie und eine kompakte granulomatöse Infiltration des ganzen Uvealtraktus auf die Sclera, die Iris und die Cornea, an ihren peripheren und hinteren Teilen übergehend.

Das granulomatöse Gewebe bestand hauptsächlich aus Mononucleären, Plasmazellen und Fibroblasten von epitheloidem Typus; diffuse regressive Prozesse, Beteiligung des vorderen Teiles der Retina und des iridocornealen Winkels mit freiem Pigment in Schollen und Körnchen im Granulationsgewebe.

Das diesem Gewebe entnommene, durch Scarification auf die Hornhaut anderer Kaninchen überimpfte Material veranlaßte dieselbe herpetische Keratitis. Ließ man den Prozeß spontan weiterverlaufen, so wurde der ganze Bulbus befallen, die Cornea trübte sich bemerklich mit nachfolgender Sklerose und Retraktion des uvealen Gewebes.

Augenscheinlich kommen diese descendierenden Uveitiden und Keratitiden durch ein Weiterschreiten des Virus entlang den subarachnoidealen Lymphräumen mit schrittweisem Befallen der Spalten, welche den Opticus umgeben, zustande und erreichen die scleralen und uvealen Lymphwege.

Wir versuchten, noch die Haftung des Virus in den peripheren Nerven festzustellen, und zwar am Nervus ischiadicus; wir injizierten das Material in denselben, erhielten aber keine bemerkenswerten Reaktionen.

Die subdurale Einführung des durch Chamberlandfilter geschickten Materiales führt zu den klassischen Bildern der Encephalitis, aber auffallend schwierig — nur 1 Fall von 5 positiv; auch hier scheint die Verdünnung des Materiales die Seltenheit des positiven Ergebnisses mit zu veranlassen. Der Befund ist klinisch und histologisch derselbe wie bei nichtfiltriertem Impfmaterial.

4. Dagegen gelang es sehr leicht, etwa in 30% der Fälle, eine typische Encephalitis durch Impfung unter die Dura und in die Subarachnoidealräume von cerebralem Material von Kaninchen zu erzeugen, die von einer schweren Encephalitis befallen waren; das unverdünnt benutzte

Material stammte von der Rinde der Parieto-Occipitalgegend; viel seltener war die positive Impfung nach Verdünnung des Materials; einige Kaninchen zeigten nach der ersten und zweiten Inokulationsmethode keine nervösen Symptome, auch nach 60tägiger Beobachtung; auch der histologische Befund war negativ. Die befallenen Kaninchen zeigten das übliche Bild in sehr stürmischer Weise und sehr frühzeitig (nach 48 Stunden) und erlagen schnell mit ausgesprochenen Lähmungserscheinungen. Der pathologische Befund entsprach dem der frühzeitigen spontanen Encephalitis nach Keratitis. Mit dem Gehirn der Kaninchen, welche einer deutlichen Encephalitis durch direkte Übertragung des encephalitischen Materiales erlagen, konnte eine zweite und dritte positive Übertragung auf cerebralem Wege bei anderen Tieren auch mit filtriertem Material vorgenommen werden; dagegen fiel die corneale Impfung mit diesem Gehirnmaterial, welches eine ausgesprochene Affinität zum Nervensystem und nicht zum Hornhautepithel gewonnen zu haben schien, negativ aus.

5. *Immunisationserscheinungen bei den mit herpetischem Material geimpften Tieren.*

Von Interesse und noch umstritten sind die immunisatorischen Zustände gegen das Herpesvirus, welche bei den mit Herpesmaterial geimpften Tieren auftreten. Wir lenkten schon die Aufmerksamkeit auf die von uns beobachteten Erscheinungen anläßlich einer Art Rezidiv in loco an einer infizierten Cornea (am 18. Tage) und einer heterolateralen Keratitis am 17. bis 20. Tage bei mit starker herpetischer Keratitis affizierten Kaninchen; wir haben des weiteren die Komplikationen der herpetischen Keratitis am Nervensystem beschrieben.

Es handelte sich um einen Prozeß, der die Tendenz hatte, sich lange aktiv zu erhalten, nicht allein an der Stelle der Impfung, sondern der auch spontan an anderen Stellen gleiche oder sehr ähnliche Erscheinungen veranlaßte oder auch verschiedene mit schwerster Beteiligung des ganzen Organismus. Man könnte a priori an die Möglichkeit irgendeiner sicher nicht sehr frühzeitigen immunisatorischen Reaktion denken; es treten sogleich die Fragen nach der Natur und dem Grade dieses evtl. immunisatorischen Zustandes auf, ob er homolog oder heterolog sei, lokal oder allgemein, vorübergehend oder dauernd.

1. *Corneale homolaterale Immunität.*

Bei der Nichtkonstanz und der Unregelmäßigkeit der cornealen Reaktionen dem Herpesvirus gegenüber darf man den negativen Reaktionen keinen absoluten Wert beimessen, um so weniger als sich das Faktum in unveränderlicher Weise gelegentlich wiederholt, so daß man nicht daraus schließen kann, daß es sich um einen konstanten erworbenen

Zustand handelt; dagegen beweist das positive Impfresultat, daß immunisatorische Zustände nicht vorhanden sind.

Bei der Untersuchung der homolateralen okularen Immunität kommt noch die Schwierigkeit der Beobachtung auf diesem Gebiete hinzu, da bei den leichten und mittleren Fällen die herpetische Keratitis erst nach 20 und mehr Tagen abklingt, bei andern Fällen ein aktiver Zustand noch 30 Tage und mehr dauern und narbige Veränderungen hinterlassen kann, welche es erschweren, den Ausgang einer neuen Inokulation zu verfolgen.

Wir haben 4 mal mittels Scarificationen neue Verimpfungen auf eine Cornea vorgenommen, welche eine herpetische Keratitis in voller Entwicklung durchgemacht hatten. Die Kaninchen hatten zuerst Keratitiden von 30, 60, 90 und 120 Tagen durchgemacht; das Auge war zur Zeit der neuen Impfung mehr oder weniger zum normalen Zustand zurückgekehrt. Die Cornea, welche sich am 30. Tage des Prozesses befand, antwortete mit einer mäßigen entzündlichen Reaktion, begleitet von Conjunctivitis und wies Infiltrationserscheinungen von kurzer Dauer und geringer Intensität auf; in 8 Tagen war der Prozeß schon im Rückgang begriffen; das am 5. Tage entnommene Material veranlaßte bei anderen Kaninchen eine typische, aber nicht sehr heftige Keratitis. Die Inokulationen auf die Cornea, welche sich am 60. und 90. Tage nach der ersten Impfung befanden, fielen negativ aus. Die zweite Impfung mittels Scarificationen auf die Hornhaut, welche sich am 120' Tage der ersten Inokulation befand, veranlaßte eine recht mäßige aber typische Keratitis, begleitet von Conjunctivitis, die sich in 12 Tagen entwickelte und mit Erfolg am 3. Tage auf andere Kaninchen übertragen wurde.

Wenn man den erhaltenen negativen Befunden einen gewissen Wert beimessen will, so müßte man schließen, daß zwischen dem 30. und 100. Tage nach einer ersten cornealen Impfung eine Periode besteht, während der eine zweite homolaterale Impfung keine für den herpetischen Prozeß charakteristische entzündliche Reaktion auslöst; auch die am 30. und 120. Tage erhaltenen Reaktionen sind abgeschwächt.

2. *Corneale heterolaterale Immunität.*

a) Ich versuchte zunächst festzustellen, ob gleichzeitige Inokulationen beider Corneae mit demselben herpetischen Virus oder mit dem herpetischen Virus verschiedenen Ursprungs Modifikationen in der Haftung und im Verlaufe der Keratitis auf einem oder auf beiden Augen ergibt. Beide Corneae wurden gleichzeitig mit demselben menschlichen Material geimpft, ferner das eine Auge mit menschlichem Material, das andere mit Material einer Kaninchenkeratitis und schließlich beide Augen mit dem der Kaninchenkeratitis. In keinem Falle ergaben sich bemerkenswerte Modifikationen in der Haftung des Virus; das Resultat der Impfung war fast immer positiv auf beiden Seiten und sozusagen etwa konform; ich erhielt teils schwere, teils leichte oder mittlere Erscheinungen wie sonst; auch der Verlauf war der übliche; nach den bilateralen Inokulationen kamen viele Encephalitisfälle vor, aber nicht mit Konstanz, auch wenn Encephalitisvirus gewählt wurde.

b) Es wurde weiter festzustellen gesucht, ob nach Einimpfung von Material des menschlichen febrilen Herpes oder der herpetischen Kaninchenkeratitis auf das eine Auge sich in verschiedenen Stadien an dem nichtgeimpften Auge eine verringerte oder geschwundene Empfänglichkeit gegen eine zweite Impfung feststellen ließe.

Es wurden zwei Versuchsreihen angestellt, die erste Reihe mittels Inokulationen mit dem Material derselben Keratitis, an der das Tier litt, und eine zweite Reihe mit heterogenem Herpesmaterial.

Die erste Serie ergab, daß die Impfung auf der zweiten Cornea bis zum 8. oder 10. Tag gewöhnlich positiv ausfällt, dann negativ; das stimmt zu einer Verminderung der Virulenz des herpetischen Materiales, welches von einer Keratitis nach dem 8. oder 10. Entwicklungstage stammt.

Bei der 2. Serie ergab sich, daß man die zweite Cornea mit herpetischem Material, besonders mit dem einer sehr ausgesprochenen Keratitis, bis zum 30. Tage etwa, mit mehr oder weniger deutlich positivem Erfolge impfen kann: dann wird das Ergebnis sehr gering und nach dem 45. Tage immer negativ; die Aufnahmefähigkeit der zweiten Cornea erscheint erst etwa am 100. Tage nach Beginn der Veränderung an der ersten Cornea wieder. Bisher sind noch keine weiteren Versuche über diesen Termin hinaus vorgenommen, es scheint aber, als ob um den 30. Tag herum sich eine wenigstens relative heterolaterale Immunität der Cornea ausbilden kann.

3. *Allgemeine Immunität.*

1. Zunächst wurde versucht, klarzustellen, ob man durch Einführung spezifischer Antigene oder des Serums herpeskranker Tiere einen absoluten oder relativen Immunitätszustand gegen das herpetische Virus erzeugen kann. Zu diesem Zwecke wurden ein oder mehrere Male intravenöse oder intraperitoneale Injektionen mit beträchtlichen Mengen cornealen oder cerebralen herpetischen Materiales in physiologischer Kochsalzlösung oder mit dem Blutserum von Kaninchen, welche eine starke corneale ein- oder doppelseitige Infektion durchgemacht hatten, vorgenommen; die so vorbereiteten Tiere wurden dann mittels Scarificationen mit virulentem animalen Herpesmaterial geimpft; bei keinem Falle wurde, abgesehen von den normalen Virulenzschwankungen, eine gegen die Norm verringerte Aufnahmefähigkeit gegen das Herpesvirus konstatiert. Auch durch Einspritzung verschiedener chemischen Präparate (Quecksilber, Arsenbenzol, Wismuth) ließen sich keine Modifikationen in der Empfänglichkeit erzielen.

2. Es wurden intradulare Injektionen keratitischen Materiales und cerebralen Materiales bei Tieren vorgenommen, welche eine mehr oder weniger heftige Keratitis, deren Beginn 20—80 Tage zurücklag, durch-

gemacht hatten; bei 4 so behandelten Tieren ergab sich nur bei 1 Falle eine Haftung des Virus am Nervensystem mit Entwicklung einer typischen Encephalitis, und zwar gerade bei dem Kaninchen, dessen cornealer Prozeß 20 Tage zurücklag. Wir bemerken aber, daß die mangelnde Haftung des Virus bei 3 von 4 Tieren nicht unbedingt auf einen Immunitätszustand schließen läßt und daß andererseits das Auftreten der Encephalitis bei einem Kaninchen um den 45. Tag herum auch als eine spontane Spätencephalitis aufgefaßt werden kann, nur provoziert durch das Trauma der Inokulation.

Nach meinen Untersuchungen erschienen noch mehrere Mitteilungen, welche meine Untersuchungen bestätigen und vervollständigen. Ich erwähne die Untersuchungen von *Zeissier*, von *Morelli*, von *Le Fèvre de Arrio*, *Luger* und *Lauda*.

Von besonderem Interesse waren die Untersuchungen von *Luger* und *Lauda*, welche im Kaninchengehirn bei Encephalitis besonders im Ammonshorn die von *Lipschütz* beschriebenen Körperchen gefunden haben. Ich habe auch meine Untersuchungen nach dieser Richtung hin vervollständigt und konnte bei mehreren Fällen im Kern und Protoplasma der großen Pyramidenzellen des Ammonshorns runde und ovaläre Körperchen feststellen, welche den Körperchen dieses Autors entsprechen könnten, aber wir fanden sie zu unregelmäßig und ohne Charaktere einer besonderen Spezifität, um ihnen einen besonderen Wert beimessen zu können.

III. Herpes genitalis.

Abgesehen von dem sog. Herpes genitalis febrilis, dessen Existenz sehr zweifelhaft ist, sprechen alle anderen Typen der genitalen Lokalisation des Herpes wenig für die parasitäre Natur desselben.

Das Fehlen einer allgemeinen den infektiösen Erkrankungen eigenen Symptomatologie, die spärlichen örtlichen subjektiven Erscheinungen, die Schwierigkeit des Nachweises einer direkten Übertragung, das Auftreten nach den verschiedensten Gelegenheitsursachen, die außerhalb des Geschlechtsverkehrs liegen, das ständige Rezidivieren nach den verschiedensten toxischen und traumatischen, örtlichen und allgemeinen Reizen, das sind alles Gründe, die sicher nicht für die infektiöse Natur der Erkrankung sprechen. Unzweifelhaft stützen aber auch einige Punkte die infektiöse Natur: bei gewissen Fällen eine allgemeine Prostration, Schmerzen in der Wirbelsäule, lebhafte Reaktionen an den regionären Lymphdrüsen, örtliche Neuralgien; manchmal scheint die Affektion auf sexuellem Wege zustande zu kommen; bei einigen Fällen von Herpes genitalis, wo eine Untersuchung des Lumbalpunkts ausgeführt wurde, fanden sich in diesem die für die Infektionen des Zentralnervensystems charakteristischen Reaktionen (besondere Beachtung verdienen die 26 Fälle *Ravauts* mit leichter und vorübergehender Hyperalbuminose und Leukocytose des Liquors); aber diese Angaben sind spärlich und unsicher, die meisten Beobachter haben den Eindruck, daß es sich mehr um die Gruppe „toxisch-neuralgischer" Reaktionen handele, und auch die Anhänger der infektiösen Natur nehmen an, daß das hypothetische Virus nicht in der Haut, sondern im Nervengewebe (besonders in den unteren Partien des Rückenmarkes) seinen Sitz habe und die Hauterscheinungen durch trophische Störungen veranlasse.

Jetzt häufen sich die Angaben, daß man besonders an den Schleimhautveränderungen ein Virus mit bestimmten spezifischen Charakteren feststellen kann (vgl. die Untersuchungen von *Baum*, *Lipschütz*, *Fontana*, *Meyer*, *Blanc*, *Caminopetros*, *Flandin*, *Tzanck*, *Milian*, *Perrin*, *Nicolan* und *Poincloux*).

Eigene Untersuchungen.

Zuerst prüfte ich die Frage der Autoinokulation und der Überpflanzung von Mensch zu Mensch; dann ging ich zu der Inokulation auf Tiere auf den verschiedensten Wegen über; schließlich untersuchte ich das Immunitätsproblem gegenüber dem Virus des Herpes genitalis und die Beziehungen zwischen ihm und dem Virus des Herpes febrilis.

1. Autoinokulation und Verpflanzung auf den Menschen.

Die häufige Beobachtung von Rezidiven des Herpes genitalis am Sitze oder in der Nachbarschaft desselben veranlaßt die Annahme, daß sich nicht in sehr ausgesprochener Weise Immunitätszustände im Organismus gegen das hypothetische Virus der herpetischen Infektion ausbilden, wenigstens während gewisser Perioden; deswegen ist es nicht wunderbar, daß es gelingt, bei dem Träger selbst den herpetischen Prozeß zu übertragen.

Nicht alle Versuche fielen positiv aus; wir suchten bei 6 Fällen das den unbeschädigten Bläschen von Herpes genitalis (bei Männern) entnommene Material auf denselben Patienten direkt durch Scarificationen oder mittels einer Nadel intracutan zu übertragen; die Scarificationen und die intracutanen Injektionen erfolgten an der Innenseite der Hüfte oder in die Beugeseite des Vorderarmes.

Bei 4 Fällen war das Ergebnis bei einer Beobachtungszeit von etwa 15 Tagen völlig negativ; bei 1 Falle (nach Scarificationen) entstand am 2. Tage eine mäßige entzündliche Reaktion mit einer papulo-vesiculären Erhebung, die schnell in eine Mikropustel überging und eintrocknete; das dieser Bildung entnommene Material veranlaßte auf der Kaninchencornea keine Keratitis. Bei einem Falle schließlich, den wir ausführlicher mitteilen, entstand nach einer intracutanen Injektion, nach etwa 48 Stunden, zuerst eine erythemato-vesiculäre Reaktion, dann eine vesiculopustuläre, welche virulentes Material für die menschliche Haut und die Kaninchencornea lieferte.

N. B. — Syphilis recens.

Der Pat. hat schon vor der Syphilisinfektion mehrere Male an Herpes genitalis gelitten, doch sind die herpetischen Eruptionen nach der Infektion häufiger aufgetreten. Er stellt sich am 16. III. 1922 mit einer klassischen Herpeseruption an der rechten Seite des Praeputiums und an der Penishaut vor; er hat kurz vorher energische Kuren durchgemacht; zur Zeit kein Symptom; Wassermann negativ. Das Material einiger ungeplatzter Bläschen wird z. T. mittels Scarification auf die Hornhaut zweier Kaninchen, z. T. durch drei tangentiale Injektionen in die Cutis des Pat. selbst auf die Beugeseite des rechten Vorderarmes übertragen. Am 18. zeigte eines der beiden Kaninchen eine mäßige conjunctivale Reaktion und eine mäßige corneale streifenförmige Trübung; beim anderen Kaninchen traten dieselben Erscheinungen viel intensiver auf, um in den folgenden Tagen immer stärker zu werden. Am selben Tage fand sich am Orte der intracutanen Injektion eine leichte diffuse Rötung und eine ödematöse, eher feste Erhebung;

der Pat. hatte mäßiges Jucken und Brennen. Am dritten Tage ist die Rötung diffus und intensiver, so daß die einzelnen Herde auf einem leicht erhabenen roten Flecke sitzen, auf dessen Oberfläche sich an diesem und den folgenden Tagen deutliche Erhebungen von Bläschencharakter mit zuerst serösem, dann schnell hämorrhagisch-eitrigem Inhalt bilden.

An diesem Tage wird das Material mittels Scarificationen einem Kaninchen auf die Hornhaut eingeimpft; dieses bekommt nach 24 Stunden eine typische kerato-conjunctivale Reaktion; mit demselben Material werden intracutane Injektionen mit derselben Technik auf dem l. Ober-Vorderarm desselben Pat. ausgeführt.

Nach 48 Stunden, als der Herpes genitalis sich schon in ausgesprochenem Rückgang befindet und der erythemato-vesiculo-pustuläre Herd vom r. Vorderarm schon wenig ausgedehnt und mit Blutkrüstchen bedeckt ist, findet sich an der neuen Impfstelle am l. Vorderarm eine erythematöse Reaktion, welche blasig wird und an der Oberfläche am 3. Tage sehr beschränkte weißliche, blasige Erhebungen aufweist, welche bald zu gelblichen Krüstchen eintrocknen. Das Material dieser neuen Eruption vom 4. Entwicklungstage wird auf die Hornhaut eines Kaninchens übertragen, wo es eine ganz geringe und flüchtige kerato-conjunctivale Entzündung veranlaßt, und in die Haut desselben Kranken an der Innenseite des r. Oberschenkels, wo nur ein leichter entzündlicher Hof und die Bildung kleiner seröser Krüstchen festzustellen ist.

Am 15. Tage nach Beginn des Versuches sind alle herpetischen Herde am Kranken fast völlig zurückgebildet.

Das keratitische Material vom erstgeimpften Kaninchen wurde am 6. Tage seiner — sehr ausgesprochenen — Entwicklung mittels Incisionen auf die Innenseite des l. Oberschenkels desselben Pat. übertragen; das Resultat ist negativ; es wird bei demselben Pat. nach der Abheilung aller herpetischen Herde (20. Tag) mit dem Material der vollentwickelten Keratitis desselben Ursprunges (von der dritten Überimpfung) eine intracutane Einspritzung vorgenommen; das Ergebnis ist negativ.

Ich konnte also die Möglichkeit zweier folgender Autoinokulationen durch intracutane Einimpfung mit dem Material des Herpes genitalis beim Träger selbst nachweisen; der dritte Hautübertragungsversuch fiel negativ aus; den Nachweis der herpetischen Natur der erhaltenen Veränderungen erbrachte ich durch die positive corneale Überimpfung beim Kaninchen mit dem Material der ersten und zweiten menschlichen Hautinokulation; es fehlt der Versuch der Reinokulation des herpetischen Cornealmateriales vom Kaninchen auf den Menschen.

Direkte Übertragungsversuche, um die Möglichkeit der Übertragung des herpetischen Virus von Mensch zu Mensch nachzuweisen, können nur unter besonderen Umständen vorgenommen werden; der Träger muß frei von übertragbaren infektiösen Krankheiten sein (was sich schwierig erweisen läßt); die Geimpften müssen an schweren, unheilbaren Krankheiten leiden. Die Zahl der Fälle, an denen ich derartige Versuche ausführen konnte, ist daher sehr klein, drei an Zahl; frisches Material von Herpes genitalis wurde einem Paralytiker im vorgerückten Stadium und zwei Patienten mit inoperablen Tumoren eingeimpft; das Ergebnis war immer negativ. Ich versuchte auch bei vier Individuen, welche keinen Herpes genitalis aufwiesen und auch früher einen solchen nicht aufgewiesen hatten, herpetische Veränderungen mittels Scarification von cornealem, herpetischem Kaninchenmaterial (genitalen Ursprungs) zu veranlassen; immer war das Ergebnis negativ.

Bei einer zweiten Reihe von Übertragungsversuchen von Mensch zu Mensch nahm ich vesiculo-pustuläres Material von den Schamlippen einer syphilitischen Patientin und inokulierte es in die Haut einer anderen syphilitischen Patientin. Der Versuch wurde mehrere Male vorgenommen; nur einmal erhielt ich nach 36stündiger Inkubation gerötete Stellen, in deren zentralen Partien typische Bläschen auftraten, die normal abliefen. Das Material dieser Bläschen erzeugte bei Kaninchen eine typische herpetische Keratitis. Am dritten Entwicklungstage wurden die von Keratitis befallenen Augen enucleiert, das gewonnene Material in physiologischer Kochsalzlösung verdünnt und Menschen verschiedensten Alters und an den verschiedensten Stellen mittels subcutaner, intracutaner Injektionen und Scarificationen eingeimpft — im ganzen 22 Personen —; niemals kam es zu einer herpetischen Eruption, auch nicht dort, wo die Inokulation in der Nähe der Genitalien und auf die Genitalschleimhaut vorgenommen wurde.

Wenn auch die negativen Resultate nur einen negativen Wert besitzen, weil sie einem einzigen positiven Ergebnis gegenüberstehen, so weisen doch die Tatsachen der Schwierigkeit der Übertragung von Mensch zu Mensch und das Fehlen der Überimpfbarkeit vom Kaninchen auf den Menschen darauf hin, daß solche Übertragungen nur Ausnahmen darstellen und nur unter besonderen Bedingungen und innerhalb gewisser Grenzen gelingen können.

2. Inokulation des genitalen herpetischen Virus auf Tiere.

1. Inokulation auf okularem Wege.

Achtmal wurde versucht, menschliches genitales herpetisches Material auf das Kaninchenauge zu übertragen. Bei 4 Fällen handelte es sich um herpetische Formen, welche bei Männern zum ersten Male aufgetreten waren; sie hatten niemals eine ähnliche Erkrankung gehabt; der Herpes war begleitet von leichten subjektiven lokalen Störungen, die Lymphdrüsenreaktion war wenig ausgesprochen, der Allgemeinzustand nicht beeinflußt: ein Patient war Syphilitiker, die anderen hatten an Gonorrhöe gelitten, aber zur Zeit zeigte keiner ein Krankheitssymptom. Bei den 4 anderen Fällen handelte es sich um ausgesprochene Rezidivformen, bei 2 Syphilitikern und bei 2 Nichtgeschlechtskranken; die Rezidive waren bei einem der Kranken wenig zahlreich und geringfügig gewesen; die drei anderen dagegen hatten zahlreiche Rezidive gehabt. Bei einem der Kranken waren sie so zahlreich gewesen, daß er in 4 Jahren wenigstens 20 Schübe immer mit sehr reichlichen Bläschen an Haut und Schleimhaut, am Praeputium und an der Penishaut gehabt hatte, manchmal mit sehr intensiven subjektiven und objektiven Begleiterscheinungen, neuralgischen und Rückenmarksschmerzen, starkem Juckreiz, brennenden Schmerzen, ödematösen diffusen Reaktionen, Erosionen und manchmal deutlichen Ulcerationen, konstanten Reaktionen von seiten der Lymphgefäße und -drüsen.

Das Material wurde bei allen Fällen möglichst frischen Bläschen entnommen und unmittelbar auf die Impfstellen, meist Hornhaut, manch-

mal Conjunctiva oder Nickhaut oder vordere Kammer des Kaninchens gebracht. Die günstige Zeit der Materialabnahme war der 2. bis 4. Tag, bei 3 Versuchen mit Verimpfung 18 Tage alten Materiales waren die Ergebnisse negativ.

Von den 8 Fällen erhielt ich nur bei einem keine Reaktion auf der Kaninchencornea; es handelte sich um eine rezidivierende Form bei einem Syphilitiker; bei den übrigen 7 Fällen erzielte ich Haftung und das Auftreten ausgesprochener Erscheinungen, die immer einem einzigen Typus entsprachen, der dem glich, den ich beim Herpes febrilis beschrieb. Eine bemerkenswerte Verschiedenheit bestand nicht zwischen den vom sporadischen und den vom rezidivierenden Herpes genitalis stammenden Veränderungen; wir machen also bei der Beschreibung keinen Unterschied zwischen dem einen und anderen Ursprung des Virus.

Nach 36—48 Stunden entstand zuerst eine bulbäre und palpebrale Conjunctivitis, dann eine oberflächliche grauliche umschriebene punkt- oder strichförmige corneale Trübung. Im allgemeinen entsprechen die Trübungen bei guter Beobachtung kleinen Erhebungen, bei denen man manchmal ein kurzes und flüchtiges Mikrovesikel- oder Mikropustelstadium feststellen kann, aber diese Beobachtung ist nicht leicht, und meist bemerkt man die prävesiculären Stadien mit eben beginnender Trübung der Cornealoberfläche und die folgenden sekundären Erosionsstadien mit Eröffnung der kleinen intra- und subepithelialen Ansammlungen.

Der conjunctivale Prozeß kann am 4. oder 5. Entwicklungstage eine solche Intensität annehmen, daß es zu einer hartnäckigen palpebralen Schwellung kommt; aus der Rima palpebralis dringt eine große Menge serös-eitriger Flüssigkeit mit Gewebsstreifen und großen Fibrinflocken; die conjunctivale Schleimhaut ist feucht, hyperämisch, häufig mit kleinen Hämorrhagien besät; am 8. Tage ist der conjunctivale Prozeß meist im Rückgang und, wenn auch lange ein mäßiger Kongestionszustand besteht, so ist die Sekretion sehr spärlich und arm an Eiterzellen.

Wie beim Herpes febrilis kann sich auch die corneale Reaktion sehr langsam entwickeln und erst am 8. Tage ihren Höhepunkt erreichen, um nach längerer Zeit, gewöhnlich zwischen dem 20. bis 25. Tage, wieder zurückzugehen. Den ersten Veränderungen der Hornhautoberfläche folgen erst diffusere und oberflächlichere, dann tiefere, aber selten mit Befallensein der ganzen Cornea. Am 4. bis 5. Tage gewöhnlich oberflächliche Erosionen, manchmal aber wahre Ulcera mit leicht erhabenen, scharf abgegrenzten und ausgezackten Rändern, mit schmutziggrauem oder weißlichtrübem Grunde; die Trübung ist aber immer ausgedehnter als der Substanzverlust; es besteht keine Beziehung zwischen der Ausdehnung und der Tiefe dieser Verbreitung und der Stärke des Infiltrats; häufig sieht man zentrale, scharf begrenzte, lineare oder

punktförmige Erosionen, während ein großer Teil der Cornea tief infiltriert ist.

Dies Bild beobachtet man besonders am 8. bis 12. Tage, dann schwächt es sich ab, das Epithel stellt sich wieder her, häufig mit Wucherung, und das Infiltrat scheint zur Ruhe zu kommen, um langsam und schrittweise sich zurückzubilden.

An den Cornealrändern kommt frühzeitig ein conjunctivales Ödem, ein intensiv hyperämischer Ring zustande; später sieht man von der Peripherie der Cornea nach dem Zentrum neugebildete Gefäße vordringen; in der Reparationsperiode kann sich ein wahrer vasculärer Pannus ausbilden; nur selten entsteht eine intensivere Reaktion mit sclerosierenden cornealen Residuen vom Typus der Nubecola oder des Leukoms.

In der vorderen Kammer sammelt sich fast immer eine kleine Quantität eines serös-eitrigen Exsudats; nur einmal kam ein erhebliches Hypopyon vor, niemals eine Perforation der Cornea. Die Veränderungen an Iris und Uvea sind wegen der frühzeitigen Hornhauttrübung natürlich schlecht sichtbar und können leichter histologisch als klinisch untersucht werden.

Die Inokulation durch Scarification auf Conjunctiva und Nickhaut gab in einem Falle von dreien Anlaß zu sehr deutlichen hyperämischen Veränderungen, hämorrhagischem Ödem, Erosionen und Infiltrationen mit folgenden Veränderungen an der Cornea, wie die nach der direkten Corneascarification.

Der Impfung in die vordere Kammer folgten zweimal bei 2 Versuchen ausgesprochene Reaktionserscheinungen vom eitrigen Typus, Hypopyon, tiefe Hornhauttrübung, entzündliche akute Erscheinungen an der Conjunctiva; in 1 Falle eitrige Panophthalmie; das der vorderen Kammer am 4. Tage entnommene Material veranlaßte, bei einem anderen Kaninchen durch corneale Scarification übertragen, keine Keratitis: bei dem anderen Falle blieb der Prozeß in der Entwicklung stehen und veranlaßte stärkere vordere und hintere Irissynechien und Schwund beider Augenkammern; das Tier starb am 14. Tage an Encephalitis; mit dem am 3. Tage aus der vorderen Kammer entnommenen Material konnte ich bei einem anderen Kaninchen eine Keratitis erzeugen.

Das eben umrissene Krankheitsbild läßt sich leicht durch Serienimpfung auf die Hornhaut weiterer Kaninchen übertragen, wobei das Ergebnis der folgenden Impfungen dem der ersten Impfung entspricht. Aber die Reaktionen bei der ersten und den folgenden Impfungen sind von Fall zu Fall sehr verschiedene; während einige Stämme eine sehr ausgesprochene Virulenz zeigen, ist bei anderen die pathogene Wirkung recht beschränkt; während mit dem Material einiger Stämme fast alle geimpften Tiere sehr lebhafte Reaktionen bekommen, bemerkt man

andrerseits, daß den ausgesprochenen Reaktionen bei den ersten Impfungen bei den folgenden immer leichtere entsprechen, bis das Virus jede pathogene Eigenschaft verliert; bei andern Fällen tritt ein sehr mäßiger Virulenzgrad auf und erlischt schon nach 4—5 Passagen.

Es besteht also eine unverkennbare auffallende Differenz zwischen der initialen Virulenz gegenüber dem Kaninchen, eine sehr auffallende zwischen der weiteren Virulenz der tierischen Stämme gegenüber Tieren derselben Art, endlich eine individuell von Fall zu Fall sehr verschiedene Reaktionsweise unter denselben experimentellen Bedingungen.

Wir hatten zuerst den Eindruck, daß es sich beim Herpes genitalis um ein Virus handele, daß in der Wirkungsweise sich ähnlich verhält wie das Virus febrilis, nur wäre es im allgemeinen schwächer und außerstande die starken Reaktionen dieses letzteren hervorzurufen; aber bei weiteren Versuchen kamen wir zu der Überzeugung, daß das Virus des Herpes genitalis, allerdings weniger häufig als das des Herpes febrilis, ebenso starke Erscheinungen nach Grad, Dauer und weiterer Entwicklung verursachen kann.

Die Typen der Keratitis variieren besonders durch das Hervortreten des einen oder anderen diese Formen zusammensetzenden Elementes, nämlich nach Hyperämie, Ödem, Infiltration, Substanzverlust, Reparationsprozessen. Es gibt Formen mit starker cornealer Epithelabstoßung mit diffusen oberflächlichen Erosionen, andere mit einem festen adhärenten Belag auf erodierter Oberfläche (diphtheroider Typus); andere wieder mit kleinen scharf umschriebenen dann vereiternden Ansammlungen, welche tiefere umschriebene Ulcerationen hinterlassen (eitriger Typus); andere mit diffuser kompakter tiefer Infiltration ohne Tendenz zu Eiteransammlung (parenchymatöser Typus); bei anderen Formen treten die vasculär-hyperämisch-hämorrhagischen Veränderungen und die Ausbildung eines Pannus mit reichlich vascularisierter Sklerose in den Vordergrund. Natürlich kommen zwischen den verschiedenen Formen alle Übergänge vor; häufig tritt der Typuscharakter nur in einem bestimmten Stadium deutlich hervor.

Von der pathologischen Seite aus ist eine Uniformität im Grundtypus und dem Grade der Entwicklung und dem Ausgang bei bemerkenswerter Variabilität zu beobachten. Die Veränderungen entsprechen im allgemeinen den beim Herpes febrilis beschriebenen.

An dem Cornealepithel bemerkt man die bekannten Erscheinungen der serösen intraepithelialen Durchtränkung, das allmähliche progressive Befallenwerden der verschiedenen Epithelschichten, die Schwellungserscheinungen am Protoplasma, das ballonartige Aussehen der Zellen, Vakuolisation, Verdrängung des Kernes an die Peripherie, Verdickung der Kernmembran, Konzentration des sich kompakt färbenden, dann in Schollen und Trümmer zerfallenden Chromatins; Bildung septierter intraepithelialer Hohlräume, die dann zu größeren Bläschen zusammenschmelzen, Loslösung von Teilen oder des ganzen Epithels, degenerative Erscheinungen der adhärenten Elemente und eine Folge von hypertrophisch-

proliferativen Vorgängen, die dann zu einer Rekonstruktion der normalen Elemente durch anormale Zellformen und Kernstrukturen hindurchführen.

An der Conjunctiva und pericornealen Sclera sieht man Erscheinungen der Hyperämie und ödematösen Durchtränkung mit zuerst neutrophiler und eosinophiler polynucleärer, dann lymphocytärer und plasmacellulärer Infiltration.

Man beobachtet (in den ersten Perioden und bei den wenig intensiv entwickelten Fällen im Cornealgewebe selbst, bei den schwereren Formen in der ganzen Dicke der Hornhaut) entzündliche Erscheinungen, charakterisiert durch Ödem, Schwellung und Auseinanderdrängung der normalen Cornealbündel mit spärlicher polynucleärer Infiltration in den ersten beiden Entwicklungstagen, eine reichlichere dichte, sozusagen kompakte Infiltration mit Prävalenz der Eosinophilen am 3. und 4. Tage, dann kommt es zur Fibroblastenreaktion; das Infiltrat besteht hauptsächlich aus großen mononucleären Lymphocyten und Makrophagen, dann erscheinen die ersten Blutgefäße an der Hornhautperipherie, die Zahl der Mononucleären und Plasmazellen nimmt zu, das eigentliche Hornhautgewebe geht regressive Veränderungen ein, wird zerstört und macht immer reichlicheren Fibroblasten Platz. Vom 10. Tage an Rückgang der Infiltration, welche sich um die neugebildeten Gefäße anhäuft; es bildet sich ein neues Bindegewebe aus.

Manchmal kommen Modifikationen dieses allgemeinen Bildes vor: Anhäufung der Infiltration an einzelnen Punkten zu subepithelialen Absceßchen oder schnelle Nekrose des Epithels und darunter befindlichen Gewebes mit Bildung oberflächlicher Ulcerationen oder Bildung vasculo-infiltrativer Wucherung von hypertrophischem Epithel bedeckt oder Eiteransammlungen in der vorderen Kammer mit Abstoßung der Kammerwandzellen.

Die Iris, die Ciliarkörper und im allgemeinen die Uvea nehmen an dem Prozesse sehr ausgesprochen Teil, wie beim Herpes febrilis: mit Hyperämie, Ödem, Lymphocyteninfiltration, manchmal auch mit Bildung eines wahren Granulationsgewebes, welches in die choreoidalen Lymphspalten ein- und bis in die Umgebung des Opticus vordringt.

Ein nervöser Symptomenkomplex erschien bei einer Zahl von Kaninchen nach der ersten Inokulation vom Menschen aus, noch häufiger bei den folgenden Impfungen; besonders bei 4 von den 7 Stämmen von menschlichem Herpes genitalis war ein positives Ergebnis vorhanden; die anderen 3 Stämme veranlaßten keine nervösen Formen und verursachten auch geringer ausgesprochene Augenerscheinungen, während die ersten 4, von welchen 3 zu den Rezidivformen gehörten, stärkere Erscheinungen am Auge hervorriefen.

Was die Häufigkeit des Auftretens des nervösen Symptomenkomplexes, die Unregelmäßigkeit des Erscheinens bei den verschiedenen Impftieren, die Entwicklung der Erscheinungen, das klinische und histologische Bild betrifft, so ist es genau dasselbe wie bei der sog. Encephalitis nach Herpes febrilis.

Die Versuche, den cornealen resp. okularen Prozeß mit durch ein Berkefeldfilter 1—3 durchgeschicktem Material von menschlichem Herpes genitalis zu erzeugen, gaben kein positives Ergebnis, vielleicht wegen der dabei vorgenommenen zu starken Verdünnung des Materials; dagegen konnte ich zweimal mit dem herpetischen Keratitismaterial

genitalen Ursprungs bei sehr reichlichem und sehr konzentriertem Material nach Durchgang durch ein Berkefeldfilter bei 2 Versuchen von 4 eine klinisch und pathologisch-anatomisch charakteristische Keratitis von aktiver Pathogenität bei den folgenden Impfungen erzielen.

2. Inokulation auf extraokularem Wege.

a) Mit menschlichem Material. Jeder Versuch, das Virus des menschlichen Herpes genitalis auf die Haut auf epidermalem, cutanem oder subcutanem Wege zu übertragen, fiel negativ aus, dasselbe war der Fall nach Injektionen des unverdünnten oder filtrierten Materials in die Venen, in die Peritonealhöhle, in das Hodenparenchym, unter die Dura mater bei Kaninchen.

b) Mit cornealem Tiermaterial. Daa Cornealgewebe in voller Entwicklung, genügend zerteilt, spärlich mit physiologischer Kochsalzlösung bei 37° verdünnt, unfiltriert und filtriert durch Berkefeldfilter 1—3 wurde in die Venen, in die Peritonealhöhle, in das Hodenparenchym, unter die Haut, in die Cutis injiziert, auf die Epidermis durch Scarificationen oder durch Einreibungen oder auf rasierte oder depilierte Haut von Kaninchen gebracht. Die Resultate fielen bei Material verschiedenen Ursprungs auch bei starker Virulenz stets negativ aus.

Dagegen veranlaßte das Material von genitaler herpetischer Keratitis am 4. Entwicklungstage, genügend verteilt, leicht verdünnt in größerer Menge subdural inokuliert bei 2 Fällen von 3 bei nichtfiltriertem Material, bei 1 Fall von 3 nach Durchgang durch ein Berkefeldfilter 1—3 nach 48 Stunden bis 4 Tagen eine typische Meningo-Encephalitis, welche sich auch auf andere Kaninchen übertragen ließ; bei diesen 3 Fällen trat nach 2—4 Tagen der Tod ein.

Bei einem der Fälle, wo die subdurale Inokulation keine Encephalitis ausgelöst hatte, ließ sich nach Wiederholung desselben Versuches mit dem Materiale der febrilen herpetischen Keratitis eine Iridocyclitis und Keratitis descendens hervorrufen, und zwar 6 Tage nach der Inokulation mit Befallensein des ganzen Uvealtraktus und der beiden Kammern bis an die tieferen Partien der Cornea übergehend; mit dem Material dieser Keratitis wurde eine neue typische Keratitis durch corneale Scarification hervorgerufen.

c) Mit tierischem Gehirnmaterial. Dieselben Versuche auf cutanem, intracutanem und subcutanem Wege, auf dem Cornealwege, auf intravenösem, testicularem, intraperitonealem und subduralem Wege wurden mit dem cerebralen Material zweier Kaninchen vorgenommen, die an einer akuten Encephalitis nach genitalem Virus unter schweren Erscheinungen gestorben waren (am 10. und 12. Tage).

Alle diese Versuche fielen negativ aus, abgesehen von dem auf subduralem Wege vorgenommenem; bemerkenswert ist die Tatsache, daß

ich weder mit dem Material der Encephalitis herpetica genitalis, noch mit dem der Encephalitis herpetica febrilis eine herpetische Keratitis erzeugen konnte; das besagt, daß diese Impfweise zu den schwierigsten und seltensten gehört, wahrscheinlich durch die spezielle Lokalisation des herpetischen Virus in gewissen Hirngebieten, außerhalb welcher es sehr spärlich ist oder ganz fehlt. Wie wir dagegen schon bemerkten, war es möglich, mit dem Material der genitalen herpetischen Encephalitis durch subdurale Injektion des unfiltrierten und des filtrierten Materials das typische Bild der tödlichen Encephalitis hervorzurufen; Inkubation 3 Tage, Tod am 6. Tage nach der Inokulation.

3. Immunitätszustände nach der experimentellen Infektion mit dem Virus des Herpes genitalis.

Wir stellten mit dem Material des menschlichen Herpes genitalis dieselben Versuche wie oben an, um die nach der Infektion entstehenden Immunitätszustände festzustellen.

1. Bei der gleichzeitigen Impfung der Cornea beider Augen eines Kaninchens mit dem menschlichen oder von anderen Kaninchen abgeimpften Virus des Herpes genitalis entwickeln sich gleichzeitig, anscheinend ohne gegenseitige Beeinflussung, 2 Keratitiden von sehr ähnlicher Virulenz und Verlaufscharakteren; im Anschluß an die bilaterale Infektion tritt häufig Encephalitis auf.

2. Eine Cornea, welche eine Keratitis von einiger Intensität überstanden hat, kann 90 Tage nach dem Überstehen der herpetischen Erscheinungen mit positivem Erfolge geimpft werden.

3. Impft man zuerst die Hornhaut des einen Auges verschiedener Kaninchen mit menschlichem oder tierischem Virus, und bringt man dann zu verschiedenen Zeiten das pathologische Material dieser Hornhaut auf die andere, so erhält man bis zum 8. oder 10. Tage eine Haftung des Virus mit wechselnden Virulenzcharakteren; später zeigt sich das Virus der erstinfizierten Cornea nicht mehr imstande, einen neuen keratitischen Prozeß hervorzurufen; nimmt man dagegen zu gelegener Zeit von dem zweiten Auge das Virus, so kann man einen positiven Impferfolg etwa bis zum 30. Tage nach dem Beginn der ersten Keratitis erhalten; am 45. und 60. Tage war der Erfolg negativ.

4. Die Versuche ergeben, daß die präventive intravenöse oder intraperitoneale Injektion von Material von Herpes genitalis oder von Keratitis herpetica genitalen Ursprungs in keiner Weise die Haftung des Virus derselben herpetischen Keratitis auf der Hornhaut oder des herpetischen encephalitischen Virus im Subduralraum beeinflußt.

5. Bei einem Falle versuchten wir die subdurale Injektion von herpetischem encephalitischem Material bei einem Kaninchen, welches eine

starke herpetische Keratitis seit ca. 30 Tagen überwunden hatte; das Ergebnis war negativ.

Nach unseren Untersuchungen folgten entsprechende von *Fontana* und *Luger*.

IV.

Beziehungen zwischen Herpes febrilis und Herpes genitalis vom Immunitäts standpunkte.

Ich wiederholte die schon mitgeteilten Versuche zwecks Feststellung des Immunitätsstandes bei 2 Kaninchengruppen, die mit dem herpetischen febrilen und genitalen Material geimpft waren; hier aber haben wir natürlich die beiden Virusarten gekreuzt und zunächst ein Auge mit dem Virus der herpetischen febrilen Keratitis und dann das andere Auge in Befolgung der obigen Reihenfolge heterolateral mit dem Virus der herpetischen genitalen Keratitis und vice versa geimpft.

Bezüglich der heterolateralen gekreuzten Immunität verhalten sich die beiden Virus, das eine zum anderen, ebenso, wie jedes der beiden gegen die eigenen vorhergehenden Impfungen; man kann 2 Keratitiden erhalten eine herpetische genitale und eine herpetische febrile gleichzeitig, wenn die erste Einimpfung nicht längere Zeit als 30 Tage zurückliegt; dann entstehen die reziproken Symptome der partiellen Refraktibilität, die im allgemeinen am 45. Tage vollständig sind; die äußerste Grenze ist natürlich sehr schwer aufzustellen; wir erhielten die positive Haftung des febrilen herpetischen Virus am r. Auge eines Kaninchens, welches 120 Tage vorher eine herpetische genitale Keratitis auf dem l. Auge durchgemacht hatte.

Über die gekreuzte homolaterale Immunität stellte ich keine Experimente an.

V.

Beziehungen zwischen der Keratitis herpetica und Keratitis vaccinica.

Ich habe bei einer großen Anzahl von Tieren die bekannten charakteristischen Veränderungen der Keratitis vaccinica hervorgerufen; ohne auf die Beschreibung dieser Form einzugehen, bemerke ich, daß sie im Vergleich zu der Keratitis herpetischer Natur in ihrem Verhalten nicht genügend auffallende Charaktere aufweist, um beide Formen leicht und sicher zu trennen.

Die Inkubationsperiode (ich spreche von den Veränderungen, welche man auf der Cornea nach Scarificationen und Anwendung reiner Pockenlymphe beobachtet) ist etwas länger als bei der Herpeskeratitis, von 48 Stunden bis 4 oder 5 Tage; die conjunctivalen Erscheinungen treten nur frühzeitig auf und können auffallende Intensitätsgrade erreichen mit Ödem, Hyperämie, sehr selten mit kleinen Hämorrhagien; die

Eiteransammlung im Conjunctivalsack ist meist weniger reichlich und mehr flüssig und weniger zellreich als bei der herpetischen Keratitis.

Die Hornhauterscheinungen sind im allgemeinen von Anfang an intensiv, mit bemerkenswerter oberflächlicher streifiger oder punktförmiger Trübung oder grauweißlichem diffusen Hof; nur am 2. Entwicklungstage trifft man einige vesiculo-pustulöse Eiterherdchen, dann sogleich Erosionen, die auf einem infiltrierten Grunde schlecht zu erkennen sind, von diphtheroidem Aussehen, mit festhaftendem oberflächlichem Belag, welcher das succulente, tieftrübe, eigentliche Cornealgewebe bedeckt; selten sieht man große Substanzverluste und wahre corneale Ulcerationen. Am 10. Tage hat meist die Hornhaut ein weißliches wächsernes Aussehen, besonders im Zentrum, mit verwaschenem Hof an der Peripherie und eine reich vascularisierte und häufig erhabene, wie vegetierende pericorneale Zone; niemals ausgesprochenes Hypopyon; der Prozeß löst sich langsam; die Trübung geht in eine grauschiefrige Färbung über, dann geht sie zentripetal zurück. Häufig bleiben sklerotische Residuen (Nubecola oder zentrales Leukom) zurück.

Histologisch beobachtete man auch hier die wichtigsten Veränderungen an den Hornhautepithelien, und zwar in den ersten 3—4 Tagen, ein wenig später als bei der herpetischen Infektion. Abgesehen von der Anwesenheit der *Guarnieri*schen Körperchen, welche man in nicht oder sehr wenig veränderten Epithelzellen findet, sieht man, wie bei der herpetischen Form verschiedene banale Veränderungen, protoplasmatisches Ödem, Zellanschwellung, ausgesprochene Vakuolisation, Verdrängung des Kernes an die Peripherie, Chromatinzusammenballung oder netzartige Verteilung des Chromatins (Status spongoides nuclearis), alles uncharakteristische Veränderungen; auch hier findet man globiforme Degenerationen, aber weniger diffus, weniger intensiv, weniger konstant; man sieht geschwellte runde oder birnenförmige Zellen mit 2, 3 selten mit mehr Kernen mit unregelmäßigen Chromatinmassen, aber der Befund ist weniger häufig und typisch als bei den herpetischen Formen und erreicht nicht die morulaähnlichen Bildungen. Nur selten findet man die Bilder der retikulären Degeneration; es fehlen nicht geschwellte, vakuolisierte Zellformen mit Verdrängung des Kernes an die Peripherie, aber man findet nicht die Verschmelzung benachbarter Höhlenbildungen zu einer bläschenartigen Höhle; reichlicher und frühzeitiger dagegen dringen Infiltrationszellen, besonders eosinophile Polynucleäre, in die Epithelien hinein.

Das Epithel blättert vom 3. Tage an ab, und das eigentliche Cornealgewebe wird durch Ödem auseinandergedrängt und enthält Hohlräume und Lacunen mit serösem und zelligem Inhalt; das Gewebe sieht häufig gefenstert aus und enthält unregelmäßige Kammern, im allgemeinen mit weniger körperlichen Ansammlungen als bei der herpetischen Form; auch hier kommen in den folgenden Tagen lymphoide Elemente und große Mononucleäre, Fibroblasten, Plasmazellen hinzu, welche aber die Polynucleären an Zahl nie so überragen wie bei der herpetischen Form.

Die Cornealbündel sind geschwellt, blaß, schlecht färbbar und homogen; das ganze Gewebe unterliegt einem häufig mächtigen Regressionsprozeß.

Die Iris und der Uvealtraktus nehmen gewöhnlich weniger lebhaft am Prozesse teil wie bei der herpetischen Keratitis; selten sieht man bemerkenswerte entzündliche Erscheinungen an den Ciliarkörpern.

Wir stellten Untersuchungen über die gegenseitige Beeinflussung des herpetischen und Vaccinevirus auf der Cornea an; wir impften durch Scarification die Cornea einiger Kaninchen mit dem Material der herpetischen febrilen oder genitalen Keratitis und die anderer Kaninchen mit Pockenlymphe, und dann wechselten wir das Material der sich entwickelnden Keratitiden, um das gegenseitige Verhalten zu beobachten, sei es bei gleichzeitiger heterolateraler Inokulation der beiden Virus, sei es mit nachfolgenden abwechselnden heterolateralen Superinokulationen. Ich stellte fest, daß die beiden Virus ihre Entwicklungscharaktere beibehalten; das Material haftet an einem Auge, in welchem Stadium und Grade sich auch die Keratitis auf dem anderen Auge befindet. Auch die voll entwickelte oder überstandene künstliche Vaccinedermatitis beeinflußte nicht die Haftung des herpetischen Virus auf dem Auge.

Die mit Vaccinematerial corneal geimpften Kaninchen zeigten nie nervöse Komplikationen vom Typus der Meningitis-Encephalitis. Doch entwickelte sich diese, wenn auf dem anderen Auge Herpesmaterial eingeeimpft wurde, und der cerebrale Befund entsprach dem der Encephalitis herpetischen Ursprungs.

Es wurde die Inokulation des Materiales von herpetischer Keratitis unter die Dura von zwei Kaninchen vorgenommen, von denen das eine eine Keratitis vaccinica aufwies, das andere seit 20 Tagen eine Keratitis vaccinica durchgemacht hatte; der Erfolg war stark positiv beim ersten, negativ beim zweiten Fall.

VI.

Beziehungen zwischen Keratitis herpetica, Keratitis vaccinica und Keratitis aphthosa.

Das den vesiculären und vesiculo-pustulösen Formen der Mundschleimhaut und der Interdigitalräume der Füße von Rindern entnommene Material veranlaßt, mittels Scarificationen auf die Kaninchenhornhaut verimpft, Veränderungen, welche interessante Vergleiche zu den Keratitisformen nach Verimpfung von Herpes- und Vaccinematerial gestatten.

Das aphthöse Virus haftet im allgemeinen weniger leicht und weniger sicher als das herpetische und Vaccinevirus; diese Tatsache ist bei Beurteilung der Immunitätsvorgänge nicht zu übersehen.

Es werden mit bovinem frischen aphthösen Virus 6 Kaninchen mittels Scarificationen auf dem r. Auge geimpft. 3 dieser Tiere bekamen — mehr als 6 Monate beobachtet — weder eine corneale noch eine allgemeine Reaktion. Von den 3 anderen Tieren bekamen 2 am inokulierten Auge in 24 und 36 Stunden eine leichte conjunctivale, besonders bulbäre Hyperämie und eine an den Scarificationslinien besonders deutliche Hornhauttrübung. Am 3. und 4. Tage trat eine leichte Steigerung der cornealen und conjunctivalen Reaktionserscheinungen auf, die aber immer sehr mäßig ausgesprochen waren; am 5. Tage begann der Rückgang der Erscheinungen, die sozusagen am 8. Tage vollständig verschwunden waren.

Am 9. Tage bekam eines dieser beiden Kaninchen Allgemeinerscheinungen, die schnell schwerer wurden und nach 48 Stunden, am 11. Tage nach der Inokulation, zum Tode führten. Die Allgemeinerscheinungen waren: Schnelle Verschlechterung des Allgemeinbefindens, Nahrungsverweigerung, gesträubtes Fell, erschwerte, manchmal stertoröse pfeifende Atmung; das Tier führte heftige Inspirationsbewegungen aus, warf den Kopf und den größeren Teil des Körpers nach oben und hinten, erweiterte die Nasenlöcher, öffnete den Mund weit und stieß ein zischendes Geräusch aus, dann fiel es erschöpft nach vorn. Von der Nasenschleimhaut ergoß sich eine mäßige Menge serös-eitrigen Sekretes, und im Munde sammelte sich eine kleine Menge Schaum; in den letzten Stunden traten klonische Kontraktionen der Glieder und diffuses Muskelzittern hinzu; keine Parese oder Paralyse; geringe Temperaturerhöhung.

Bei der Autopsie fand sich neben einer deutlichen exsudativen diphtheroiden Rhinitis und Pharyngitis ein für einen Asphyxietod typischer Befund, sowohl an den tiefen Respirationswegen wie am Zentralnervensystem; der mikroskopische Befund entsprach dem bei der Encephalitis herpetica nicht.

Das andere der beiden Kaninchen, welches nur mäßige Augenerscheinungen bekam, zeigte später keine Nervenerscheinungen.

Das sechste geimpfte Kaninchen zeigte erst am 3. Tage eine geringe bulbäre Conjunctivitis und eine deutliche diffuse längs der Scarificationslinien wohl ausgesprochene Reaktion der oberen Cornealhälfte; grauliche Trübung ohne vesiculäre Erhebungen.

Am 5. Tage deutliche Hyperämie und Ödem der bulbären, weniger der palpebralen Conjunctiva, auf der ganzen oberen Hälfte der Cornea nach dem Zentrum zu verwaschene, gut entwickelte oberflächliche Keratitis; kompakte grauliche Trübung, innerhalb derselben stärker infiltrierte Linien und Punkte, die den Scarificationsspuren entsprachen, oberflächliche Substanzverluste im Zentrum der trüberen Zone. Am 8. Tage dieselben Erscheinungen etwas intensiver an der Cornea, keine Ulcerationen, leichtes Hypopyon.

Das kranke Auge wurde enucleiert; das Kaninchen zeigte später weder am Auge noch am Nervensystem Krankheitserscheinungen.

Mit dem Material von der erkrankten Cornea impfte ich 3 Kaninchen, von denen 2 weder lokal noch allgemein reagierten; ein einziges bekam ein keratoconjunctivales Krankheitsbild wie das erste Kaninchen; nach einer Inkubation von 3 Tagen trat am 8. die Höhe der Entwicklung auf.

Histologisch zeigte die Cornea am 8. Inokulationstage spärliche Veränderungen des Epithels und der obersten Cornealschichten entsprechend den zentralen Partien, heftigere dagegen, besonders am eigentlichen Cornealgewebe, am Limbus und den benachbarten Teilen der Conjunctiva und Sclera.

Das Epithel ist teilweise ganz abgestoßen, die nicht verlorengegangenen Cornealschichten sind auseinandergedrängt, aber in ihrer Struktur nicht verändert; natürlich gestattet die vorgeschrittene Beobachtungszeit nicht, die ersten Epithelveränderungen zu verfolgen. Das eigentliche Corneagewebe ist besonders an der Peripherie diffus getrübt und ödematös; keine Eiterherde; die Infiltration besteht hauptsächlich aus Lymphoidzellen und Plasmazellen, wenigen Eosinophilen; letztere sind zahlreicher um die Gefäße, welche von der Peripherie nach der Cornea ziehen. Dieselben Veränderungen, aber weniger stark, an der Sclera und am subepithelialen bulbären Conjunctivalgewebe; dieses ist durch ein starkes Ödem und feste Infiltration geschwellt; die Infiltration häuft sich herdweise um die verdickten Blutgefäße mit geschwellten Endothelien an.

Das pathologische Bild unterscheidet sich also wenig von dem vieler Fälle von herpetischer Conjunctivo-Keratitis, hat aber unzweifelhaft

eine weniger ausgesprochene Entwicklung an Sclera, Conjunctiva, Cornea, besonders an der zentralen Zone der letzteren. Iris und Ciliarkörper nehmen nur in mäßiger Weise an der entzündlichen Reaktion teil.

Direkte Inokulationsversuche von aphthösem Material und von Keratitis aphthosa in den Subduralraum verliefen ergebnislos.

Es wurde versucht, festzustellen, ob das Kaninchen nach vorausgegangener herpetischer oder Vaccineinfektion eine Immunität gegen das aphthöse Virus auf demselben oder andern Auge erwerben könnte. Ich verweise auf die Untersuchungen von *Mantegazza* (1907) über die Beziehungen von Aphthen und Vaccine.

Meine Versuche erfolgten an 6 Tieren:

A. (Kaninchen I—II.) Das r. Auge trägt eine Keratitis herpetica in voller Entwicklung (10. Tag). Inokulation am l. Auge mit bovinem aphthösem Virus. Kaninchen I weist weder örtliche noch allgemeine Reaktion auf. Kaninchen II bekommt eine mäßige kerato-conjunctivale Reaktion nach 3tägiger Inkubation, welche ihren Höhepunkt am 6. Tage erreicht, um sich dann schnell zurückzubilden. Die corneale Verpflanzung auf ein anderes Kaninchen fällt negativ aus.

B. (Kaninchen X—XI.) Die rechten Augen weisen eine Vaccinekeratitis in höchster Entwicklung auf (12. Tag). Impfung des l. Auges mit bovinem aphthösen Material. Bei Kaninchen XI keine Reaktion; das Kaninchen X zeigt nach 6tägiger Inkubation eine oberflächliche periphere Keratitis mit ausgesprochener conjunctivaler Reaktion; letztere wird intensiver und diffuser, bleibt aber immer oberflächlich, bis zum 12. Tag, um dann schnell zurückzugehen.

C. (Kaninchen XXX—XXXI.) Am r. Auge bestehen Reste einer Keratitis vaccinica, deren entzündliches Stadium schon seit 25 Tagen vorüber ist. Inokulation des l. Auges mit bovinem aphthösem Virus; beide Augen zeigen weder eine lokale noch eine allgemeine Reaktion.

Die wenigen Versuche gestatten nur den Schluß, daß eine Haftung des aphthösen Virus auf der Cornea von Kaninchen zu erzielen ist, wenn dieses eine Keratitis herpetica oder vaccinica auf dem anderen Auge durchgemacht hat; die Impfung gelingt nicht bei Tieren, welche eine heterolaterale Vaccinekeratitis seit 30 Tagen durchgemacht haben.

VII.
Beziehungen zwischen der Keratitis herpetica und der Keratitis syphilitica.

Nur kurz sei auf einen Vergleich der Keratitis herpetica und der Keratitis eingegangen, welche man nach Impfungen mit an Treponema reichem Materiale beim Kaninchen erhält. In einer beträchtlichen Zahl von Fällen entwickelt sich nach einer Inkubationszeit von 18—25 Tagen ohne akute Erscheinungen ein langsamer infiltrativer Prozeß, mit primären Epithelveränderungen, mit spärlicher conjunctivaler Reaktion unter der Form einer grauen, schiefrigen, diffusen, verwaschenen, dann weißlichen kompakten, uniformen, homogenen Trübung, welche nach und nach die ganze Cornea einnehmen kann, auch in ihrer ganzen Dicke mit geringer Beteiligung der Sclera und Uvea, aber häufig mit einem mäßigen Grade von Iritis.

Die für den syphilitischen Prozeß charakteristischen Veränderungen von infiltrativ-sklerotischem Typus bestehen in Veränderungen der verdickten, von einem mehr oder weniger festen Bindegewebsring umgebenen Gefäße des pericornealen Gewebes, umgeben von einem Infiltrat von reichlichen Lymphoplasmazellen und Fibroblasten; die Infiltration befällt einen großen Teil der Cornea,

welche sich stark verdickt und das Aussehen eines kompakten chronisch-entzündlichen Gewebes, ähnlich dem der syphilitischen Papeln, annimmt. Um festzustellen, ob irgendwelche Wechselwirkung zwischen diesem und dem herpetischen Prozesse bestünde, impfte ich das r. Auge dreier Kaninchen mit syphilitischem Material und drei andere Kaninchen mit dem Material des Herpes genitalis und erhielten die üblichen Reaktionen. Dann impfte ich umgekehrt die l. Augen der beiden Kaninchengruppen, während der Prozeß auf dem r. Auge auf dem Höhepunkte war. Es wurde keine Modifikation in der Haftung des Virus festgestellt. Bei zwei Kaninchen trat Encephalitis mit den akuten herpetischen Charakteren auf.

VIII.
Zusammenfassung der Resultate der eigenen Untersuchungen.
I. Herpes zoster.

A. Die Versuche der Autoinokulation und der Übertragung von Mensch zu Mensch durch Inokulation herpetischen Bläschenmateriales (Zoster) mittels Hautscarificationen und auf intracutanem Wege fielen stets negativ aus.

B. Die Inokulationen des Zostermateriales auf Tiere auf intravenösem, subcutanem, epiduralem Wege veranlaßten keine Reaktion, ebensowenig die intravenösen Injektionen des Lumbalpunktats von Zosterkranken.

Das Material von Zosterbläschen mittels Scarification auf die Kaninchenhornhaut gebracht, ergab immer negative Resultate; nur in einem Falle erhielt ich eine deutliche schwere Keratitis vom tiefen infiltrativen Typus, begleitet von deutlichem Hypopyon, gefolgt von Leukom, zweimal in Serien auf Kaninchen übertragbar, dann Verlust der Virulenz.

Bei Beginn der Keratitis flüchtige mikrovesiculäre und mikropustulöse Bildungen, welche bei dem geringen zu Gebote stehenden Material nicht vollständig in ihrer Pathogenese und Struktur untersucht werden konnten; die corneale Infiltration, zuerst uniform aus neutrophilen und eosinophilen Polynucleären bestehend, nahm später eine kompliziertere Zellzusammensetzung an, mit Prävalenz der großen und kleinen Mononucleären, ferner Fibroblasten, reichliche Plasmazellen; sehr zahlreiche kleine Gefäße; in den Endstadien vor allem Plasmazellen. In 3 Passagen keine bemerkenswerte Teilnahme der tieferen Teile des Auges und nervöse Komplikationen.

II. Herpes febrilis.

A. Ich verwendete das Material von 12 verschiedenen menschlichen Stämmen: Fälle von Herpes febrilis idiopathicus und Fälle von Herpes febrilis symptomaticus bei Pneumonie, puerperaler Sepsis, Influenza, tuberkulöser Meningitis, Encephalitis wahrscheinlich lethargica. Mit dem Virus dieser verschiedenen Formen erhielt ich konstant beim Ka-

ninchen (manchmal auch beim Meerschweinchen) einen in der Hauptsache identischen, wenn auch nach Schwere, Verlauf, Komplikationen sehr variablen keratitischen Prozeß. Keine Differenz im Typus dieser Keratitis in Beziehung zur Herkunft des herpetischen Materiales; von bemerkenswerter Wichtigkeit ist die individuelle Reaktionsweise des Tieres; denn man erhält bei Verwendung desselben Virus in der Intensität sehr verschiedene Formen. Das menschliche Material ist im allgemeinen um so virulenter, je frischer es ist und von je frischeren Bläschen es stammt; aber man erhält Haftung auch mit einem einige Zeit in physiologischer Kochsalzlösung bei 37° aufbewahrtem Material und solchem aus schon geborstenen und eingetrockneten Bläschen.

Die Keratitis entsteht auch nach Scarificationen auf die Conjunctiva palpebralis und bulbaris und auf die Nickhaut, auch durch einfache Deponierung in den Conjunctivalsack bei unbeschädigter Schleimhaut. Die Inokulation auf nasalem Wege und auf cornealem Wege mit filtriertem menschlichen Material gelingt nicht. Ebensowenig gab die Inokulation menschlichen Materiales beim Kaninchen auf cutanem, peritonealem, intravenösem, intracerebralem und subduralem Wege ein positives Resultat.

1. Die Keratitis herpetica febrilis zeigt klinisch und pathologisch genügend konstante Charaktere, wenn auch nach Grad und Dauer Abweichungen vorkommen: Inkubationszeit 12—36 Stunden; bei Beginn sehr ausgesprochene Teilnahme der Conjunctiva mit einem manchmal sehr intensiven hyperämisch-ödematösen-hämorrhagischen Prozeß, der sich in 4—10 Tagen entwickelt und zurückgeht, wenn die Keratitis auf der Entwicklungshöhe steht; Aussehen zuerst mikrovesiculär, immer flüchtig, manchmal gut wahrnehmbar, gefolgt von einer oberflächlichen Infiltrationsperiode mit Herden von verschiedener Form und Ausdehnung; dann Erosions- oder auch Ulcerations- und Eiterungsprozesse mit spärlicher tiefer Infiltration, oder spärliche Ulcerationen und dagegen tiefes kompaktes Befallensein der Cornea in toto durch das Infiltrat; es besteht ein sehr ausgesprochenes Hypopyon oder fehlt ganz; konstant eine Beteiligung der Sklera, Iris, der Ciliarkörper, welche hohe Grade erreichen und irreparable Folgen hinterlassen kann. Der pathologische Befund ist wechselnd je nach dem klinischen: Bläschenbildung mit deutlicher ballonierender Degeneration der Cornealzellen, Schwellung und zuerst polynucleäre oberflächliche Infiltration, dann Abstoßung des Epithels, Infiltration immer tiefer und intensiver, Auseinanderdrängung der Hornhautfasern, besonders dichtes Infiltrat am Limbus corneae, von dort Übergang auf die Sclera, die dicht befallen und manchmal vascularisiert ist; zuerst neutrophile und eosinophile Polynucleäre, dann Lymphocyten und Makrophagen, geschwellte Fibroblasten und Plasmazellen; verschiedene regressive Prozesse am Kern von pseudo-

parasitärer Art; dann Eindringen von Blutgefäßen in die Cornea, Rückgang der Infiltrationsprozesse, Bindegewebsneubildung, perivasale Plasmazellenherde, Erneuerung des hypertrophischen und geschädigten Epithels in toto oder teilweise.

Dauer des Prozesses etwa 20 Tage, mindestens 12 bei den leichten, etwa 60 bei den schweren Fällen. Parallel den Hornhautprozessen Infiltrations-, Adhäsionserscheinungen, bindegewebige Neubildung an Iris und Ciliarkörper, manchmal der ganzen Uvea; der Prozeß läßt sich manchmal bis an das den Opticus umgebende Gewebe und in die Stützsubstanz der Retina verfolgen.

2. Konstant gelingt auch die unbeschränkte Serienimpfung der Hornhautveränderung von Kaninchen zu Kaninchen und auch von Meerschweinchen zu Meerschweinchen; aber auch hier bemerkenswerte Veränderungen in Stärke, Dauer und Ausdehnung des Prozesses; manchmal progressive Abschwächung des Prozesses, so daß nach 4—5 Passagen die Verimpfung nicht mehr gelingt; häufig erreicht die Virulenz nach 2—3 Passagen einen höheren Grad, der sich konstant erhält; häufig ein sehr verschiedenes Verhalten je nach den Tieren, sehr schwache, sehr heftige Formen, keine Haftung desselben Materiales bei der 3. und 4. Verimpfung, endlich Verstärkung oder Abschwächung des cornealen Prozesses und seiner Komplikationen ohne erkennbaren Grund. In jedem Falle bleibt aber der Typus der Keratitis klinisch und pathologisch-anatomisch konstant.

3. Mit dem filtrierten Material der Keratitis herpetica febrilis erhält man mit bemerkenswerter Leichtigkeit dieselbe Keratitis bei anderen Tieren, immer mit denselben Charakteren.

4. Die Verimpfung von Tier auf Tier auf okularem Wege, bei unfiltriertem und filtriertem Material, läßt sich nicht nur durch Scarification erzielen, sie gelingt auch nach einfacher Deponierung des Materials in den Conjunctivalsack oder nach leichtem Kontakt Auge gegen Auge oder nach submukösen, palpebralen oder subconjunctivalen Injektionen oder Injektionen in die vordere Kammer.

5. Nach Einimpfung des Materials auf dem kutanen, intraperitonealen und intratesticularen Wege negative Resultate. Mittels intravenöser Injektionen des Materials der herpetischen Keratitis konnte ich die Keratitis nur erzeugen, nachdem die Cornea durch deepithelisierende Traumen vorbehandelt war.

6. Im Verlaufe der herpetischen Keratitis auf dem einen Auge sah ich spontan auf dem anderen Auge einen identischen Prozeß auftreten; in diesem Falle wurde ein infiltrativer perineuritischer Prozeß an beiden Augen in Beziehung zum Chiasma nervi optici festgestellt.

7. Im Verlaufe einer gewissen Zahl von herpetischen febrilen Keratitiden sowohl bei der ersten Verpflanzung von Mensch auf Tier wie bei

den folgenden Impfungen von Tier zu Tier tritt spontan ein genügend charakterisierter nervöser Symptomenkomplex auf, der nach Grad und Verlauf Variationen aufweist. Diese Erscheinung tritt bei gewissen Stämmen häufiger auf als bei anderen und auch bei gewissen Tieren leichter als bei anderen, ohne daß man sich den Grund der Prädilektion und der besonderen Virulenz für das Nervensystem erklären kann; sicherlich gibt es Stämme von encephalitogenem Virus. Die Nervenveränderungen werden klinisch durch verschiedene Symptome dargestellt; sie können sich beschränken auf Kontraktionszustände einzelner Muskelgruppen oder es kommen paretisch-spastische hemilaterale Bilder vor, gefolgt von Bewegungen der Wirbelsäule, Drehung auf eine Seite, Trismus, progressivem Marasmus, Hyperthermie, Hypothermie, Tod. Es kommen sehr leichte Bilder mit schneller Heilung, schwerere und langsam sich zurückbildende Fälle und ganz schwere Bilder mit rapidem Verlauf vor; die Nervenerscheinungen treten meist am 10. Tage der Entwicklung der Keratitis auf, aber auch am 20. und 30. können sie erscheinen.

Beim Tode des Tieres, der meist am 3. bis 5. Tage erfolgt, findet man an den inneren Organen nur sehr unbedeutende Veränderungen; am Gehirn findet man entweder sehr leichte oder sehr ausgesprochene hyperämisch-ödematös-hämorrhagische Erscheinungen, am häufigsten an der Rinde, dann am Hippocampus, an den Kernen der Basis, an den Wänden der Ventrikel; die Erscheinungen sind anscheinend ausgesprochener an den Meningen und dem darunter befindlichen cerebralen Gewebe; manchmal finden sich Erweichungspunkte als degenerative, nichthämorrhagische Herde. Der histologische Befund ist sehr variabel von Fall zu Fall; manchmal nur leichte Hyperämie und perivasale meningeale, submeningeale, subependymale Infiltration, manchmal dichte Infiltration um die Gefäße der Meningen, die der Hirnsubstanz, oder der Rinde, der Kerne an der Basis, des Hippocampus, des periventrikulären Gewebes. Diese infiltrativen Erscheinungen sind von Zerstörung der nervösen Elemente begleitet; Verlagerung der Fasern, herdweise Umbildung des Nervengewebes und Zonen eingreifender Strukturveränderungen. Das Infiltrat besteht konstant aus kleinen und großen Mononucleären, Plasmazellen, spärlichen Polynucleären; verstreute Zellanhäufungen scheinen sich zuerst in den perivasalen Lymphspalten zu bilden, dann sich im umliegenden Gewebe zu verbreiten; das Endothel der Gefäße scheint, primär wenigstens, wenig verändert.

Mit speziellen Methoden (*Nissl*, *Cajal*, *Bielschowsky*) sieht man verschiedene regressive, besonders protoplasmatische und nucleäre Veränderungen der Zellen der Rinde, des Hippocampus und der Hirnkerne der Basis (Chromatolyse, Schwund der tigroiden Substanz, Vakuolisation). Diese Veränderungen stehen nach Sitz und Charakter meist in

Beziehung zu den hyperämischen und infiltrativen Erscheinungen; man hat Grund, sich zu fragen, ob sie nicht als sekundäre Folgen der Modifikationen der normalen Zellbeziehungen zu ihren Ernährungszentren aufzufassen sind. Die Hypothese einer primären Wirkung des Virus auf die Nervenzellen wäre stark gestützt durch die Anwesenheit gewisser corpusculärer Elemente in ihnen — Einschlüsse als Symptome der Reaktion gegen dieses Virus. Es wurden mit geeigneten Methoden sorgfältige Untersuchungen vorgenommen, welche zur Feststellung verschiedengeformter intranucleärer und intraprotoplasmatischer mehr oder weniger deutlich acidophiler, strukturell besonders charakterisierter Körperchen führten; wir können uns aber nicht definitiv für die Identität dieser Körperchen mit den in der Literatur beschriebenen entscheiden; nach der Ansicht mancher Autoren handelt es sich um mehr oder weniger schwer veränderte Zellen, als Sitz nucleärer und protoplasmatischer banaler Degenerationen, von denen solche körperlichen Bildungen schwer zu differenzieren sind.

8. Die subdurale Übertragung des cerebralen Materials encephalitischer Kaninchen, mit oder ohne Filtration, ergibt bei anderen Kaninchen gleichfalls eine Encephalitis.

9. Auch die subdurale Inokulation des Materials der herpetischen Keratitis, besonders wenn diese in voller Entwicklung ist und von einem Kaninchen stammt, welches mit einem Virus von encephalitogenem Typus geimpft ist, kann, filtriert oder nicht filtriert, bei einer gewissen Zahl von Fällen eine experimentelle Encephalitis erzeugen; ich konnte dagegen nicht das umgekehrte Phänomen, die Erzeugung einer Keratitis durch direkte corneale Inokulation mit encephalitischem cerebralem Material veranlassen.

10. Bei einigen Fällen dagegen rief die subdurale Inokulation cerebralen encephalitischen Materials oder Keratitismaterials eine Encephalitis, die Erzeugung einer descendierenden Ophthalmie, Uveitis und Keratitis mit den üblichen Charakteren der Keratitis herpetica hervor.

11. Bei gleichzeitiger Impfung beider Corneae desselben Kaninchens mit dem Virus herpeticus febrilis humanus oder dem der herpetischen Keratitis des Kaninchens erhält man zwei sich gegenseitig nicht beeinflussende Keratitiden; wenn wir dem gesunden Auge eines Kaninchens, welches Träger einer Keratitis herpetica febrilis ist, in späteren Zeiten menschliches oder tierisches herpetisches Virus einimpfen, so erhalten wir bis etwa zum 25. Tage vom Beginn des ersten keratitischen Prozesses an ein positives Ergebnis; nach dem 25. Tage bis zum 70. nach der ersten Impfung bleibt die Impfung negativ, um von etwa 80 Tagen an wieder möglich zu sein.

Bei Kaninchen, bei denen wir eine deutliche Keratitis mit Bläschenmaterial vom Herpes zoster erhalten haben, läßt sich eine Keratitis

mit Material vom Herpes febrilis 50 und 90 Tage nach dem Ende des vom Zoster verursachten Prozesses erzielen.

Das einmal positiv mit Material vom Herpes febrilis geimpfte Auge bleibt für einige Zeit durch die vorgegangenen Veränderungen unter Bedingungen, die es für Beobachtungen der Reinokulation mit Herpesmaterial wenig geeignet machen; bei einem Falle war es nach 80 Tagen nicht möglich, eine neue Keratitis hervorzurufen; bei 2 anderen Fällen gelang die Reinokulation nach 100 und 120 Tagen.

12. Intravenös, subcutan und intraperitoneal mit dem Material der Keratitis herpetica oder dem Blutserum von Kaninchen, die Träger einer heftigen Keratitis oder Encephalitis sind, geimpfte Kaninchen verhalten sich der cornealen Impfung des Virus herpeticus gegenüber nicht anders als nichtgeimpfte Tiere. Auch die vorausgehende und gleichzeitige subcutane oder intravenöse Einspritzung verschiedener medikamentöser Substanzen (Quecksilber-, Arsen-, Wismutverbindungen) scheint auf den Erfolg der Inokulationen bei den Tieren keinen Einfluß zu haben.

13. Das Bestehen einer syphilitischen Keratitis in voller Entwicklung an dem einen Auge eines Kaninchens beeinflußt nicht die Haftung des Virus herpeticus febrilis auf der Hornhaut des anderen Auges; das syphilitisch infizierte Auge selbst kann die akuten Erscheinungen vom herpetischen Typus nach der Impfung mit menschlichem oder tierischen Herpesmaterial zeigen.

14. Versuche, die Keratitis oder Encephalitis herpetica mit dem Speichel von Trägern von Herpes febrilis und mit dem Lumbalpunktat eines Meningitikers, der einen für Kaninchen virulenten Herpes febrilis aufwies, zu erzeugen, schlugen fehl.

B. Autoinokulationsversuche des febrilen herpetischen Prozesses beim Menschen: ich konnte den herpetischen Prozeß auf der Haut des Trägers auf intracutanem Wege erzeugen; mit dem Material der gewonnenen Veränderungen erzielte ich eine typische Keratitis beim Kaninchen. Dagegen gelang die Rückimpfung des Virus vom Kaninchen auf den Menschen nicht.

III. Herpes genitalis.

A. Mit herpetischem Material von frischen Bläschen des Präputiums konnte ich mittelst Scarification auf dem Vorderarm desselben Individuums vesiculo-pustuläre Veränderungen erzielen; es gelang auch die Übertragung des Materiales des sekundären Herpes auf die Haut an einer anderen Körperstelle des Individuums; mit dem Material der ersten und der zweiten Autoinokulation erhielt ich beim Kaninchen eine typische Keratitis; aber mit dem Material von dieser Keratitis gelang es nicht, an dem Kranken und an einem anderen Menschen auf der Haut einen her-

petischen Prozeß zu erzeugen. Positiv fiel die Übertragung des Materials des Herpes genitalis vom Träger auf einen anderen Menschen aus.

B. Mit dem Material der Bläschen des Herpes genitalis von vielen nach Sitz, Art und Entwicklungsperioden sehr verschiedenen Formen, auch vom ausgesprochenen rezidivierenden Typus, konnte ich so gut wie immer auf der Kaninchencornea einen entzündlichen Prozeß hervorrufen, der im ganzen dem ähnelte, wie ich ihn nach der Inokulation mit dem Material des Herpes febrilis erhalten hatte.

Diese Keratitis glich klinisch und anatomisch der Keratitis herpetica febrilis; auch hier sehr verschiedene Modifikationen von Fall zu Fall und von Tier zu Tier bezüglich Schwere, Dauer des Prozesses und Komplikationen; auch hier Variationen bei demselben Stamm und nicht erklärbare Abschwächungen und Verminderungen der Virulenz; auch hier erhält man mit den üblichen Virulenzschwankungen leicht Serienpassagen von Tier zu Tier in unbestimmter Zahl; auch hier gelingen nur die Versuche, auf keratitischem Wege den Prozeß zu erzeugen; welchen Weg man wählt, ob man menschliches Material, filtriertes oder unfiltriertes benutzt, man beobachtet recht häufig das spontane Auftreten nervöser Erscheinungen und der tödlichen Encephalitis; man kann künstlich dieselben Erscheinungen durch subdurale Inokulation von filtriertem oder unfiltriertem Material von Encephalitis oder Keratitis herpetica genitalis erzielen, während sich umgekehrt die Keratitis herpetica nicht durch corneale Inokulation des encephalitischen Materials erzeugen läßt.

Ähnliche Beobachtungen sammelte ich über das immunitäre Verhalten der Cornea derselben und der anderen Seite bei neuer Inokulation menschlichen und tierischen Materials. Das corneale herpetische Virus febrilen Ursprungs verhält sich wie das genitalen Ursprungs und umgekehrt, was das Problem der gegenseitigen Immunität betrifft.

IV. Keratitis vaccinica.

Durch die Inokulation tierischen unveränderten oder gereinigten Vaccinematerials kann man eine Keratitis erzeugen, die genügend typische Charaktere aufweist und bis zu einem gewissen Punkte von der herpetischen sich trennen läßt, wenn sie ihr auch in verschiedenen Punkten nahe steht; Inkubation 3—6 Tage; Beteiligung der Conjunctiva weniger stark als bei der herpetischen; Bläschencharakter weniger ausgesprochen; schneller und uniform diffus verlaufend; Neigung bei einigen Fällen in die Tiefe zu gehen, bei anderen Fällen oberflächliche Formen von diphtheroiden und eitrigen Typus zu bilden; zusammengenommen, weniger heftig in der Symptomatologie, weniger exsudativ, mehr plastisch; Ablauf in etwa 15—25 Tagen.

Pathologisch finden sich auch hier verschiedene Perioden wie bei der herpetischen, mit Modifikationen im Sitz und Typus der dem klini-

schen Bilde entsprechenden Infiltrationen; zuerst Polynucleäre, dann Mischung derselben mit Mononucleären, aber nie so prävalent wie bei der herpetischen Form; auch hier vom 15. Tage an und weiter zahlreiche Plasmazellen; häufig Hypopyon; weniger konstante und weniger markante Beteiligung der Iris und des Ciliarkörpers. In der ersten Periode sind die *Guarnieri*schen Körperchen darzustellen, welche man bei der herpetischen nicht findet, bei der es auch nicht gelingt, die Konstanz im Typus und die Bedeutung der verschiedenen Zellveränderungen klarzustellen, denen *Lipschütz* einen reaktiven spezifischen Charakter zuerkannt hat. Niemals finden wir hier die Nervenerscheinungen, welche wir bei der herpetischen Form beschrieben, und schließlich war es nicht möglich, durch subdurale Inokulation des Vaccinematerials oder des Materials der Keratitis vaccinica in voller Entwicklung nervöse Erscheinungen hervorzurufen.

Auch der Versuch, mit dem Material der Keratitis vaccinica Vaccinehautveränderungen hervorzurufen, schlug fehl.

Wenn man bei einem Kaninchen die eine Cornea mit Herpesmaterial, die andere mit Vaccinematerial impft, so verlaufen die entstehenden Keratitiden jede mit ihren eigenen Charakteren; führt man gekreuzte corneale Inokulationen mit beidem Material zu verschiedenen Perioden aus, so beobachtet man bis zum 25. bis 30. Tage von Beginn der ersten cornealen Impfung an das Haften der zweiten Impfung, während dann die Erzeugung der Keratitis viel schwieriger wird, ohne daß man bisher sagen kann, ob sich eine wahre Immunität ausgebildet hat oder ob es sich um zufällige Erscheinungen einer partiellen, nicht konstanten Refraktärität handelt; mit Sicherheit gelingt die Impfung der herpetischen Keratitis auf ein Auge, wenn das andere 70 Tage vorher eine typische Keratitis vaccinica durchgemacht hat.

Unsere bisherigen Versuche mit Bezug auf experimentelle cerebrale Vaccine und die Beziehungen zwischen Haut und Nervenvaccine gaben bisher dieselben Resultate wie die *Levaditis*.

V. Keratitis aphthosa.

Nicht so leicht wie mit herpetischem und Vaccinematerial gelingt die corneale Impfung mittels Scarification mit dem Material der epizootischen Aphthen; viele Versuche sind vergeblich; die Veränderungen sind manchmal sehr beschränkt, sie erreichen nie den Grad der Keratitis vaccinica und herpetica. Meist handelt es sich um eine oberflächliche, unvollständige Trübung, lebhafter am Limbus corneae, nicht in der ganzen Corneadicke, mit geringer Reaktion an Iris und Ciliarkörpern. Die Infiltration ist mehr oberflächlich, zuerst reich an Eosinophilen, dann an Lymphoiden und Plasmazellen, ohne Bildung sehr deutlicher und kompakter Herde; keine ausgesprochenen Bläschen-

erscheinungen, sondern frühzeitige Epithelabstoßung mit im Grunde wenig infiltrierten Erosionen.

Während der Prozeß aktiv ist, nach einer Inkubation von im allgemeinen 6—10 Tagen, und auf der Höhe steht (10. Tag), kann man den Prozeß auf ein anderes Auge übertragen und verschiedene Impfungen ohne Verstärkung des Virus ausführen. Es gelingt in diesen Zeiten auch mit positivem Ergebnis, auf dem anderen Auge die Keratitis vaccinica und herpetica einzuimpfen.

VI. Kontrolluntersuchungen.

Es handelte sich einerseits um Versuche, mit verschiedenartigem Hautkrankenmaterial ähnliche Keratitiden hervorzurufen als die herpetischen und andererseits aus den Keratitiden Keime durch Kultur zu isolieren. Alle Versuche, mit dem Material von Ekzemen, Pemphigus vegetans und bullosus, Dermatitis herpetiformis, Pyodermien, Papillomen, varikösen Ulceris Keratitiden zu erzeugen, schlugen fehl: ich erhielt manchmal flüchtige schwache, auf die Scarificationen beschränkte Reaktionen, die auf andere Corneae nicht übertragbar waren.

Von einer Keratitis herpetica genitalis und von einer Keratitis febrilis erhielt ich einige Keime in Reinkultur: Staphylokokken, Pseudodiphtheriebacillen, einen grampositiven Diplokokkus. Die Inokulation auf die Cornea mit verdünnten Kulturen gab keine Reaktion; nur mit der Kultur eines Staphylokokkus albus erhielt ich eine akute eitrige und ulceröse Keratitis, mit beträchtlichem Hypopyon, charakterisiert durch eine hauptsächlich polynucleäre Infiltration, wie sie den eitrigen banalen pyogenen Prozessen eigen ist. Es gelang auch, durch eine Passage den Prozeß, aber weniger intensiv und flüchtiger, auf die Cornea eines anderen Kaninchens zu übertragen.

IX.
Kritische Prüfung und allgemeine Betrachtungen zur Frage der Keratitis und Encephalitis herpetica.

Aus den Beobachtungen anderer Autoren und den eigenen Untersuchungen lassen sich folgende Schlüsse ziehen:

I. Unsere Kenntnisse gestatten noch nicht den Nachweis eines spezifischen Virus für den Herpes zoster, soweit bisher die Versuche bei Mensch und Tier auf dem cornealen und cerebralen Wege ergeben. Die Versuche stützen unsere Ansicht über die infektiöse Natur des Prozesses. Wahrscheinlich handelt es sich um ein Virus, welches einen eigenartigen Grad spezifischer Affinität für das Nervensystem angenommen hat, welches teilweise die eigene Affinität für die Bedeckungsepithelien verliert, wo es nur unter besonderen Bedingungen direkt haften und zur Erscheinung gebracht werden kann; es würde sich also

um ein Virus mit gesteigertem Neurotropismus und abgeschwächtem Dermotropismus handeln, umgekehrt wie beim Virus des Herpes febrilis und genitalis.

II. Es bestehen aber unwiderlegbare experimentelle Beweise dafür, daß die bläschenartigen Veränderungen der Haut und der Schleimhaut, die unter dem Namen Herpes febrilis und genitalis bekannt sind, ein filtrierbares Virus enthalten, welches dieselben Veränderungen auf der menschlichen Haut, sowohl der des Trägers wie der anderer Individuen erzeugen und welches auf der Hornhaut der Kaninchen und anderer Tiere serienweise übertragbare charakteristische Veränderungen und auch auf den Menschen zurückimpfbare Inokulationen hervorrufen kann und welches schließlich auch bei gewissen Tieren, sei es spontan, sei es auf experimentellem Wege, sehr schwere Veränderungen von encephalitischem Charakter veranlassen kann.

Ein erster Einwurf gegen die Resultate der cornealen Inokulationen mit herpetischem, febrilem und genitalem Material ist der folgende: die entzündlichen Veränderungen werden nicht hervorgerufen durch ein spezifisches herpetisches Virus, sondern durch einen der verschiedenen Keime, welche auf der Oberfläche der Haut und Schleimhaut, besonders auf der erodierten und ulcerierten der Genitalien und der Umgebung des Mundes reichlich vorhanden sind.

1. Ein gewichtiger Gegengrund gegen diese Annahmen ist die filtrierbare Natur des Virus selbst; damit fallen mit einem Schlag alle Hypothesen über die Wirkung der verschiedenen saprophytischen und pathogenen zufällig vorhandenen Keime als Erreger der Keratitis und Encephalitis beim Kaninchen. Außer diesem gewichtigen, schon längst gut bestätigten Beweise können noch eine Reihe anderer Beweise zugunsten der Spezifität des hypothetischen Virus herangezogen werden. Vor allem die klinische Konstanz in Inkubation, Symptomatologie, Verlauf, Ausgang, die Möglichkeit der sozusagen unbegrenzten Weiterimpfungen immer mit denselben Ergebnissen auf den verschiedensten Sitzen und in die verschiedensten Sitze mit dem Material sehr verschiedener Herkunft spricht sehr für eine spezifische Auffassung der beobachteten Veränderungen, die wohl schwierig ihre Charaktere auch dann so beibehalten hätten, wenn es sich um zufällige Infektionsfolgen von zufälligen saprophytischen oder pathogenen Keimen gehandelt hätte.

2. Außerdem gibt es experimentelle Beweise von verschiedener, wenn nicht absoluter Bedeutung gegen die Annahme banaler Hornhaut- und Nervenveränderungen, vor allem die folgenden, die schon zum Teil von anderer Seite mitgeteilt wurden:

a) Sammelt man Material der verschiedensten Hautveränderungen, infektiöse und nichtinfektiöse, und impft man sie mittels Scarificationen auf die Kaninchenhornhaut, so erhält man im allgemeinen keine oder

flüchtige leichte Reaktionen von einem ganz anderen Typus als dem der Keratitis herpetica, die sich nicht serienweise von Hornhaut zu Hornhaut übertragen lassen. Ich habe 15 Kaninchen mit dem Material folgender Erkrankungen geimpft: Eccema acutum, Erythema exsudativum multiforme, Pemphigus vegetans, P. bullosus und verschiedener anderer Hautkrankheiten, immer mit derselben Technik wie bei der Einimpfung der Keratitis herpetica: bei keinem Falle bekam ich bemerkenswerte Veränderungen, ganz zu schweigen von einem Bilde, das dem der Keratitis herpetica vergleichbar war.

b) Legt man Kulturen von der Oberfläche der verschiedensten Dermatosen auf den verschiedensten Nährböden an, so erhält man die verschiedensten Bakterienformen, auch schlecht identifizierbare; ich habe eine Zahl solcher Bakterienstämme gesammelt, auch solche aus geplatzten Herpesbläschen, und mit ihnen corneale Kaninchenimpfungen vorgenommen. Ich erhielt mit diesen Kulturen nur bei einigen Impfungen geringe Reaktionen, gelegentlich mit Eitererregern auch stärkere, aber nie solche vom Typus der Keratitis herpetica.

c) Ich versuchte auch den herpetischen Prozeß mittels Scarification auf der Cornea mit von der Kaninchenkeratitis in voller Entwicklung stammenden Kulturmaterial hervorzurufen. Nach Aussaat des Materials verschiedener herpetischen Keratitiden vom 4. bis 8. Tage auf den üblichen Nährböden blieben die meisten Kulturmedien steril; nur in einigen Agarröhrchen erhielt ich Kulturen eines Staphylokokkus, eines Bacillus mit den Charakteren des B. subtilis und einen Proteus. Das Kulturmaterial auf die Hornhaut inokuliert veranlaßte keine bemerkenswerten Reaktionen; nur mit der Reinkultur des Staphylokokkus erhielt ich Veränderungen, die aber klinisch und histologisch ganz andere waren als die der Keratitis herpetica.

Unzweifelhaft besagen die erwähnten Versuche, wenn sie auch nicht zahlreich sind, daß es mit dem verschiedensten Material, welches offenen Dermatosen entstammt und mit dem Kulturmaterial von diesen Dermatosen und von herpetischen Keratitiden nicht gelingt, eine corneale Reaktion von dem Typus hervorzurufen, die man so gut wie immer und häufig mit Nervenkomplikationen mit dem Material des Herpes febrilis und genitalis erzielt. Weiter ist die Tatsache, daß die Filtration dem Material der Keratitis und der Encephalitis herpetica nicht die ihnen eigene Virulenz nimmt, ein noch besserer Beweis dafür, daß es nicht die üblichen Eitererreger sind, welche die cornealen und nervösen Veränderungen hervorrufen. Man hat auch die Frage aufgeworfen, ob die in der Kaninchencornea auftretenden Veränderungen wirklich die Reproduktion des herpetischen Prozesses darstellen, oder etwa die Reaktion sui generis auf einen Keim, welcher in den menschlichen herpetischen Veränderungen einen besonders günstigen Nähr-

boden findet; man beobachtet in der Tat, daß die Bläschenbildung auf der Kaninchencornea eine sehr beschränkte, flüchtige, oft nicht wahrnehmbare Erscheinung darstellt, und daß andererseits an die herpetischen Formen beim Kaninchen eine ganz schwere nervöse Form sich anschließt, wie man sie beim Menschen nicht kennt. Man könnte evtl. die Existenz einer menschlichen nichtinfektiösen Erkrankung vom Typus des Herpes zulassen, auf deren Krankheitsboden ein für den Menschen unschädliches, für die Tiere pathogenes Virus vegetiert; aber es bestehen weitgehende histologische Analogien zwischen den Herpesbläschen und den ersten Stadien der Kaninchenkeratitis: Mikrovesikeln als Folge einer ballonierenden Degeneration; aber der stärkste Beweis für die herpetische Natur der cornealen Veränderungen beim Kaninchen leitet sich von der Möglichkeit ab, auf den Menschen zurückzuimpfen und dort herpetische Bläschen zu erzeugen, welche den primären menschlichen identisch sind.

Auf jeden Fall besteht aber das Wunderbare des wissenschaftlichen Problems in folgenden Tatsachen: Wenn wir zunächst für den Herpes febrilis annehmen, daß die idiopathische Form, die durch einen den Infektionskrankheiten eigenen Symptomenkomplex charakterisiert ist, durch ein Virus hervorgerufen wird, evtl. durch das filtrierbare Virus, welches beim Kaninchen die Keratitis erzeugt, so ist die Tatsache sehr eigenartig, daß wir dieselben Veränderungen, veranlaßt durch dasselbe oder sehr verwandte Virusarten, erhalten können mit dem Materiale herpetischer Eruptionen, welche sich als Folgen der verschiedensten Infektionskrankheiten mit bekannter Ätiologie und schließlich nach den verschiedensten toxischen Zuständen entwickeln; soll man etwa annehmen, daß der Keim oder im allgemeinen das pathogene toxisch-infektiöse Agens der primären Krankheit in gleicher Weise mitbeteiligt ist an der Erzeugung der herpetischen Veränderung wie der spezifische Keim des Herpes selbst? Oder soll man annehmen, daß auf dem durch von außen eingeführte oder im Organismus als Folge eines Mechanismus oder Katabolismus hervorgerufenen Gifte verändertem nervo-cutanem Terrain eine neue Krankheitsform, veranlaßt vom Virus des Herpes febrilis, leichter Fuß fassen kann und in den vorausgegangenen Veränderungen den besten Boden findet, um ihre eigene Wirkungsart zu entfalten? Die Tatsache, daß der Herpes febrilis, welcher eine sozusagen identische Symptomatologie bei jeglicher Krankheitsform und jeglichem toxischen Zustand aufweist, sich sozusagen anpaßt und dazutritt, würde für diese zweite Hypothese sprechen; aber die Existenz fester Beziehungen zwischen den infektiösen und toxischen bestimmenden Zuständen und dem Auftreten des Herpes, während andere anscheinend homologe Zustände das Erscheinen des Herpes nicht begünstigen, würde für einen Prozeß der Sympathie, wenn nicht der

Symbiose zwischen zwei Keimen, welche den Organismus zusammen bewohnen, sprechen; oder, besser gesagt, zwischen dem durch den ersten Keim gebildeten Toxin und dem Typus des in den Körper eingeführten Giftes und der Virulenz des zweiten Keimes.

Und ferner: wo lebt der den Herpes hervorrufende Parasit? Ist er ein regelmäßiger Bewohner von Haut und Schleimhaut, der unter gewissen Bedingungen virulent wird, oder lebt er im nervösen Spinalgangliensystem (wie vielleicht das hypothetische Virus des Zoster) und geht in gewissen Momenten, den peripheren Nervenwegen folgend, auf Haut und Schleimhaut über? Oder lebt er in der Umgebung, und geht er nur zu gegebenen Zeiten an die äußeren Teile des Organismus, um evtl. in der Folge das Nervensystem zu befallen?

Das Problem der Ubiquität des Herpesvirus kommt noch mit einem anderen dunkeln Punkte des Herpesproblems in Konflikt, nämlich mit der infektiösen Natur der rezidivierenden genitalen und extragenitalen Formen. Man müßte daran denken, daß das hypothetische Virus, welches wir leicht durch die Inokulation beim Kaninchen nachwiesen, Monate und Jahre in bestimmten Haut-, Schleimhaut- und Nervengebieten in latentem Zustand verbleiben kann, um seine ihm eigene Aktivität nur unter bestimmten Bedingungen immer an demselben Orte und in derselben Weise zu zeigen. Das wäre kein einzig dastehender Fall in der menschlichen Pathologie; ich erinnere an ähnliche Vorgänge bei Krankheitsherden, die pyogene Keime oder das Treponema pallidum enthalten.

Sehr eigenartig ist aber noch ein weiterer Umstand und auf den ersten Blick fast unerklärbar. Während die Herpesformen beim Menschen gewöhnlich sehr leicht verlaufen, manchmal bei den rezidivierenden Formen so leicht, daß sich der Patient an ihre Lästigkeit gewöhnt, erhalten wir beim Tiere bei der Inokulation auf cornealem Wege eine häufig sehr lebhafte Reaktion, welche sogar zu ganz schweren Nervenerscheinungen führen kann. Jeder Mensch, der an Herpes rezidivans der Genitalien leidet, wäre unbewußt der latente Träger eines mächtigen Virus mit ausgesprochener meningo-neurotroper Tendenz. Aber auch diese Erscheinung läßt sich teilweise erklären: Erstens hat unzweifelhaft das herpetische Virus auch beim Menschen eine ausgesprochene Prädilektion für das Nervensystem, erwiesen durch die Verteilung der Haut- und Schleimhauterscheinungen, durch die begleitenden neuralgischen Symptome, durch die lokalen Reizerscheinungen an den Nervenendigungen, durch die prädisponierenden Ursachen, die oft deutlich auf eine neurotoxische Basis hinweisen. Wir fügen hinzu, daß das nervöse Element besonders deutlich bei dem Zostertypus hervortritt. Ich erinnere nur an den Herpes zoster ophthalmicus mit seinen oft schweren Formen und oft gefährlichem Verlauf. Schließlich haben wir auch bei anderen Virus eine ganz verschiedene Reaktionsweise bei Mensch und Tier.

Ich erinnere an das syphilitische Virus, welches, für den Menschen sehr virulent, bei den empfänglichen Tieren nur geringe Pathogenität zeigt, und an das aphthöse Virus, welches beim Menschen nur leichte Krankheitserscheinungen, bei den Tieren sehr schwere Formen auslöst.

Eine Anzahl von Arbeiten beschäftigen sich mit der Encephalitis epidemica und dem Virus encephaliticus, dem Virus salivaris und influenzalis, den Beziehungen zwischen dem herpetischen und encephalitischen Virus und den verschiedenen Virus der Gruppe der neurodermotropen Erkrankungen[1]).

Zusammenfassung des Standes der Frage der Beziehungen zwischen den verschiedenen dermo-neurotropen Virusformen.

Aus der Literatur geht die Schwierigkeit und Kompliziertheit der Probleme hervor, welche sich an die Beziehungen der verschiedenen, teils filtrierbaren, teils nichtfiltrierbaren dermo-neurotropen Virusformen, die je nach der befallenen Tierart, je nach der Eintrittspforte teils analoge, teils sehr verschiedene Veränderungen an den homologen Organen und Geweben veranlassen und an die durch sie verursachten Immunitätszustände anknüpfen.

Die Keratitis herpetica, encephalitica und vaccinica auf der einen Seite, die Encephalitis herpetica, encephalitica und vaccinica auf der anderen Seite zeigen teils unverkennbare Ähnlichkeitscharaktere, teils wieder wesentliche Differenzen, welche sich künstlich durch die Modifikationen des Terrains und durch die Anpassung der verschiedenen Virus teilweise abschwächen und verstärken lassen; das tritt natürlich auf dem experimentellen Gebiete zutage, während unter natürlichen Verhältnissen die drei Prozesse genügend differenzierbare Charaktere in ihrem örtlichen Verhalten gegen das Hautepithel und das Nervensystem aufweisen.

Die direkte und gekreuzte Immunität, besonders die regionäre (gewebliche), manchmal auch die allgemeine (humorale), welche zwischen den verschiedenen Virus sich ausbilden kann, ist einer der stärksten Beweise dafür, daß sie wenigstens ursprünglich eine ganz nahe Verwandtschaft besitzen, welche freilich durch den Dazutritt der späteren Modifikationen der Umgebung in ihrer Erkennung verwischt sein kann, ohne daß aber völlig die generischen Verwandtschaftsbande dieser dermo-neurotropen Virus zerstört werden.

Bei aller Bewunderung für das unitarische Schema der auf diesem Gebiete wohlverdienten französischen Autoren müssen wir uns doch bei dem Stande unserer Kenntnisse in unseren Schlüssen über die Identität gewisser Virusformen große Reserve auferlegen.

---

[1]) Aus Raummangel mußte leider darauf verzichtet werden, das sehr eingehende Referat *Marianis* über die eben erwähnten Beziehungen einzufügen. Bezüglich der referierten Arbeiten sei auf das Literaturverzeichnis verwiesen.

Die durch die Immunitätsreaktionen gelieferten Beweise sind keine absoluten; es kann sich um Gruppenreaktionen handeln, die uns berechtigen, von einer Affinität zu sprechen, aber nicht von einer Identität. Nicht alle bei Tieren gesammelten Beobachtungen können auf den Menschen übertragen werden; es genügt, an das ganz verschiedene Verhalten von menschlicher Haut und Schleimhaut gegenüber dem Herpes virus im Vergleich zur Kaninchencornea zu denken; diese letztere erwirbt eine feste und dauernde Immunität nach dem Überstehen der experimentellen herpetischen Infektion, während beim Menschen lokale Rezidive in kurzen Zeiträumen auffallend häufig vorkommen.

Die pathologisch-anatomischen Angaben haben nur einen sehr relativen Wert, weil, wie bekannt, häufig die verschiedensten Krankheitsursachen anatomisch sehr verwandte Veränderungen hervorrufen können, während dieselbe Krankheitsursache dagegen auf verschiedenem Boden und zu verschiedenen Zeiten ganz verschiedene Reaktionen veranlassen kann.

Die biologischen Charaktere des Virus haben alleine nur einen relativen Wert und zielen auf eine Gruppierung verwandter Elemente in weitem Sinne hin, aber das weitgehende biologische Anpassungs- und Mutabilitätsvermögen sehr vieler Mikroorganismen ist bekannt; es ist daher häufig die Identifizierung anscheinend sehr entferntstehender Formen schwierig.

Wenn wir z. B. die histologischen Veränderungen der menschlichen und experimentellen Encephalitis lethargica und die der Encephalitis herpetica betrachten, so finden wir bei allen diesen Formen eine Reihe außerordentlich ähnlicher Erscheinungen: diffuse Hyperämie des Gehirns, schon bemerkbar an der Pia der Meningen und der grauen Substanz, häufig intensiv an den Kernen der Basis und um den Aquäductus Sylvii, manchmal von ganz kleinen Hämorrhagien begleitet; nach Ausbreitung und Intensität sehr variable perivasale kleinzellige und plasmacelluläre Infiltration; sekundäre Veränderungen der Nervenzellen an ihrem plasmatischen, fibrillären und cellulären Teil mit regressiven Erscheinungen und auch mit der Bildung kleiner nekrotischer (Erweichungs-) Herde; auch Degeneration an den Gefäßwänden. Diese großen, durch die Teilnahme vieler entzündlicher Elemente bestimmten Ähnlichkeiten berechtigen uns unzweifelhaft nicht zur Identifizierung der verschiedenen Prozesse, stützt aber die Annahme von Affinitätsverknüpfungen zwischen dem einen und dem anderen Prozeß.

Bis der Nachweis der Erreger und die Klarstellung ihrer morphologischen und biologischen Charaktere gesichert ist, können wir unsere Erkenntnisse nicht so weit vervollständigen, um die verschiedenen Krankheitsformen identifizieren zu können.

Immerhin sind der Wissenschaft auf diesem ganz dunklen Gebiete grundlegende Erkenntnisse gesichert, und es haben sich uns neue

Gesichtspunkte für die experimentellen Untersuchungen der Infektionen mit ultramikroskopischen Virusarten eröffnet.

Heute ist die Frage der Ätiologie des Zoster noch nicht gelöst, da die wenigen Untersuchungen mit positivem Ergebnis bei der cornealen Inokulation die anderer Autoren und meiner eigenen noch nicht definitive Schlüsse gestatten; eine große Zahl von Beweisgründen spricht für die infektiöse Natur und weist auf gewisse Punkte des Nervensystems als unleugbaren Sitz der primären Wirkung des Virus hin; wahrscheinlich ist die Spärlichkeit des Virus selbst in der Haut einer der Gründe für den Mißerfolg der experimentellen Impfungen; man hat Grund, anzunehmen, daß das Ergebnis leichter positiv ausfallen würde, wenn man als Versuchsmaterial das Nervengewebe gebrauchen könnte, wobei sich auch die eigentliche Aktivität dieses hypothetischen Virus mehr neurotrop als dermotrop erweisen würde.

Dagegen ist die kontagiöse Natur des Herpes febrilis und genitalis gut erwiesen, auch bei den rezidivierenden Formen, und ebenso ist seine Affinität für das Nervensystem sowohl in primärer Weise wie auf den epithelialen Wegen erwiesen, ferner der Übergang des epithelialen Virus vom Epithel auf das Nervensystem und umgekehrt, und zwar innerhalb der perineuralen Lymphbahnen: nachgewiesen ist die Affinität des Vaccinevirus und des Virus des Epithelioma contagiosum der Vögel nicht allein für die Haut und die Hornhaut, sondern auch für das Nervensystem, unter ganz ähnlichen pathologischen Mechanismen, wie wir sie beim Virus herpeticus auf der einen, beim Virus der menschlichen sog. Encephalitis lethargica auf der anderen Seite beobachten, für welch letztere auch eine eigenartige Affinität nicht nur für das Nervensystem, sondern auch für die Cornea und die Haut nachgewiesen ist; gesichert ist das Auftreten meist multipler lokaler (neuraler oder epithelialer), sehr selten und mit geringerer Sicherheit allgemeiner Immunitätsprozesse, welche teilweise als Gruppenreaktionen zu bewerten sind, auch gegen das Virus von Affektionen, die von dem die Immunität veranlassenden verschieden sind.

Es besteht kein Zweifel, daß alle diese Untersuchungen das bestätigen, was schon seit einiger Zeit vorausgesehen und durch pathologische und klinische Kriterien verschiedentlich gestützt wurde, daß eine ganz große Gruppe bei Mensch und Tieren verbreiteter neurodermotroper Affektionen mit typischen spontanen Veränderungen und Lokalisationen und mit experimentellen Veränderungen existiert, welche von den natürlichen abweichen, und daß man innerhalb dieser Gruppe schon jetzt wenigstens 4 Hauptuntergruppen unterscheiden kann:

die der *herpetischen Affektionen*, wesentlich vesiculär mit gemischter epithelialer und nervöser Affinität;

die der *Vaccineaffektionen* wesentlich pustulös, fast ausschließlich epitheliotrop;

die der *Affektionen vom Typus des Epithelioma contagiosum* und *Molluscum contagiosum* wesentlich vegetierend und degenerativ und vorwiegend epitheliotrop.;

die der eigentlichen *Affektionen des Nervensystems, Encephalitis, Lyssa, Drusenkrankheit,* nur ausnahmsweise und unter künstlichen Bedingungen epitheliotrop.

Für einen großen Teil dieser Affektionen, anscheinend für sehr verschiedenartige, ist die ultramikroskopische Natur des Virus und das Vorhandensein intracellulärer Körperchen (Einschlüsse) nachgewiesen.

Neuro-Dermo-Tropismus, Filtrabilität des Virus, Zelleinschlüsse sind die drei Hauptcharaktere, auf denen die verwandtschaftlichen Beziehungen dieser Affektionen beruhen; die gegenseitigen Beziehungen zwischen den verschiedenen spontanen experimentellen Epidermitiden, Keratitiden und Encephalitiden sind noch zu erklären, besonders bezüglich der Bedeutung, die man den Ergebnissen der experimentellen Untersuchungen, als Beweisen der Identität einiger Affektionen, besonders der spontanen Encephalitis lethargica und der sekundären experimentellen Encephalitis als Folge cornealer oder cerebraler Einimpfungen des herpetischen Virus beimessen muß.

Noch ungelöst sind heute die Fragen des Saprophytismus des herpetischen und encephalitischen Virus an extradermalen und extraneuralen Sitzen (Speicheldrüsen) und die Beziehungen zwischen dem Virus von diesem Typus und dem der Influenza.

Literatur.

Adrian, Zeitschr. f. med. Chirurg. **14**, 477. — *Aja* (*Sainz de*), Zona consecut. al Salvarsan. Soc. Esp. de Derma. y Sif. 1911; Actas dermo-sifiliogr. 1921, S. 467. — *Barbier* und *Lian*, zitiert nach Neurol. Zentralbl. 1911. — *Bärensprung*, Obduktionsbefund in Beiträge zur Kenntnis des Zosters (3. Folge). Annalen des Charitékrankenhauses **11**, Heft 2. 1863. — *Bassoc*, Journ. of the Americ. med. assoc. **5**, Nr. 14; Presse méd. 1919, S. 275. — *Baum*, Positive Impfung des Herpes simplex auf die Kaninchenkornea. Dermatol. Wochenschr. **70**, Heft 7. — *Bettmann*, Herpes zoster nach Salvarsaninjektionen. Dtsch. med. Wochenschr. 1911, Nr. 1. — *Beutter*, Coexistence d'encephalite myoclonique et de zona. Soc. des Sc. Méd. de Saint Etienne 1920; Loire Méd. 1920, S. 232. — *Blanc*, Recherches experimentales sur le virus de l'herpès. Académie des Sciences 1921; Cpt. rend. hebdom. des séances de l'acad. des sciences **94**, Nr. 11, 12—17. 1921; La Grèce Med. 1921; Zentralbl. f. Haut- u. Geschlechtskrankh. **1**, Heft 6, S. 285. 1921. — *Blanc-Caminopetros*, Cpt. rend. des séances de la soc. de biol. **10**. 1922; Bull. de la soc. franç. de dermatol. 1922, S. 194. — *Blanc-Tsimiukis*, Cpt. rend. des séances de la soc. de biol. 1921, Nr. 25. — *Blaschko*, In *Mraceks* Handbuch der Hautkr. 4. Aufl. Bd. I. 1902. — *Bokal*, Ätiologische Beziehungen zwischen Herpes zoster und Varicellen. Wien. klin. Wochenschr. 1909, Nr. 39. — *Bureau*, L'herpès récidivant de la peau. Gaz. Med. de Nantes 1908, Nr. 2. — *Carver*, Herpes-Varicella infection. Brit. med. journ. 1921, S. 227. — Cohen, Herpes generalisatus recidivans infektiösen Ursprungs. Journ. of the Americ. med. assoc. 1916. —

Coreet-Depierris, Zona et Varicella. Gaz. hebd. des soc. med. Bordeaux **1922**, Nr. 25. — *Cozzolino*, Rapporti fra Zona e Varicella. Giorn. di Clinica Med. **1920**, Nr. 12. — *Curschmann* und *Eisenlohr*, Zur Pathologie und pathologischen Anatomie der Neuritis und des Herpes zoster. 1884. — *Clément*, Bull. de la soc. franç. de dermatol. 1922, Nr. 8. — *Civatte*, Bull. méd. 1922, Nr. 30. — *Condrea*, Cpt. rend. des séances de la soc. de biol. 1922, Nr. 15. — *Doerr*, Zentralbl. f. Haut- u. Geschlechtskrankh. **2**, 346. 1921. — *Doerr-Berger*, Schweizer med. Wochenschr. 1922, Nr. 35. — *Doerr-Schnabel*, Schweiz. med. Wochenschr. 1921, Nr. 20 u. **24**; Presse méd. 1921, Nr. 72. — *Doerr-Vöchting*, Rev. gén. d'Ophthalmologie **1920**, S. 409. — *Dubler*, Über Neuritis bei Herpes zoster. Virchows Arch. f. pathol. Anat. u. Physiol. **96**, 198. 1884. — *Dubreuilh*, Eruption bulleuse du prépuce. Bull. de la soc. franç. de dermatol. Réunion de Bordeaux 1921, S. 223. — *Edel*, Über die Ätiologie des Herpes zoster. Acta dermato-venereol. **1**, 151. 1920. — *Elliot*, Herpes and Varicella. Brit. med. journ. 1921, S. 302. — *Ewen*, Vereinigung von Herpes und Varicellen. Arch. of dermatol. a. syphilol. 1920, Nr. 2. — *Feer*, Varicella et Zona. Schweiz. med. Wochenschr. 1920, S. 41. — *Ferrari*, Sopra un caso di mielite acuta disseminata consecutica ad herpes zoster. Gaz. degli Ospedali e delle Clin. 1908, S. 817. — *Flandin* und *Tzanck*, Herpes recidivant de la verge. Inoculation positive à la cornée du lapin. — Bull. de la soc. franç. de dermatol. 1921, S. 491. — *Fontana*, Pathologica 1921; Congresse Dermosifilopatica i Roma 1921; Giorn. ital. d. malatt. vener. e de pelle 1922, Nr. 2; Minerca Medica **1922**, Nr. 11—18; Giorn. ital. malatt. d. vener. e d. pelle 1922, Heft 4, S. 1193; Pathologica 1922. — *Fuchs*, Wien. med. Wochenschr. 1921, Nr. 6. — *Galisot*, Thèse de Lille 1913. — *Garrow*, Are poliomyelites and herpes zoster the same disease? Brit. med. journ. 1911, S. 621. — *Gastinel* und *Pellisier*, Syphilis, paralysie diphtherique, herpes velepalatin. Gaz. des hôp. civ. et milit. 1911, S. 1620. — *Gaviati*, Infecione erpetica sperimentale. Pathologica **15**. 1922. XIX. Reunione Soc. It. Derm. Sif. 1922. — *Gougerot* und *Sorlin*, Zonas multiples et immunité zonateuse. Bull. de la soc. franç. de dermatol. 1911, S. 19; Gaz. des hôp. et civ. milit. **1910**; Soc. de Pathologie comparée 1922. — *Gueit*, Zona et varicella. Soc. Med. Biol. Montpellier 1922. — *Guillain*, Ann. de dermatol. et de syphiligr. 1913, S. 325. — *Guillain-Laverke*, Reaktion L. C. R. bei Zoster. Soc. Biol. 1920. — *Harvier*, Paris méd. 1921. — *Head*, Die Sensibilitätsstörungen der Haut bei Visceralkrankheiten. Deutsch von *Neisser*, 1898. — *Hean* und *Campbell*, The path. of Herpes zoster. Brain 1900. — *Hedinger*, Beiträge zur Lehre vom Herpes zoster. Dtsch. Zeitschr. f. Nervenheilk. 1903, Nr. 24. — *Heim*, Herpes zoster und Varicellen. Berlin. klin. Wochenschr. 1912, S. 2349. — *Hoffmann* und *Friboes*, Beiträge zur Histopathologie des Herpes Zoster. Arch. f. Dermatol. u. Syphilis 1912, S. 443. — *Isaicu-Telia*, Studien über Herpes influenzalis. Cpt. rend. des séances de la soc. de biol. **1922**; Clujul Med. 1922, Nr. 5/6. — *Junius*, Neue Ansichten über Herpes zoster (Ophthalmicus). Zeitschr. f. Augenheilk. **44**, Nr. 1/2. 1920. — *Jeanselme*, Le Zona. Journ. des praticiens 1908, S. 806. — *Kaposi*, Zur Ätiologie des Herpes Zoster. Wien. med. Jahrb. 1876. — *Ker*, Herpes and Chickenpox. Lancet 1920, S. 367. — *Kling*, *Davide*, *Liljenquist*, Virus herpeticus und Virus encephal. Cpt. rend. des séances de la soc. de biol. 1922; Corneale Affinität des encephal. Virus. Cpt. rend. de sséances de la soc. de biol. 1922, Nr. 36. — *Koog*, Klin. Monatsbl. f. Augenheilk. **66**, 76. 1921. — *Krause*, New York med. journ. a. med. record **114**, Nr. 3. **1921**; Presse méd. 1921, Nr. 71. — *Leclerc*, Zona récidivante. Lyon méd. 1909. — *Lesser*, Beiträge zur Lehre vom Herpes zoster. Virchows Arch. f. pathol. Anat. u. Physiol. **36**. 1883. — *Levaditi*, Cpt. rend. des séances de la soc. de biol. 1921; Bull. de l'inst. Pasteur 1921; Ectodermatose neurotrope. Masson, Paris 1922. — *Levaditi-Harvier*, Cpt. rend. des séances de la soc. de biol. 1920, 1921; Ann. de l'inst. Pasteur 1920, Nr. 12, S. 94. — *Levaditi*, *Harvier*, *Nicolan*, Cpt. rend. des séances de la soc.

de biol. 1921. — *Levaditi-Nicolan*, Cpt. rend. des séances de la soc. de biol. 1922, Nr. 17; Acad. des Sciences 1923; Ann. de l'inst. Pasteur **1**. 1923. — *Lepine*, Presse méd. 1922, Nr. 90; Soc. Mec. Hôp. Lyon 1923. — *Le Jevre de Arrie*, Cpt. rend. des séances de la soc. de biol. 1922, Nr. 28. — *Lipschütz*, Ergebnisse. Zentralbl. f. Haut- u. Geschlechtskrankh. **3**, Heft 1, S. 3. 1922; Wiener Dermat. G. 1. XII. 1921; Zentralbl. f. Bakteriol., Parasitenk. u. Infektionskrankh., Abt. I, Orig. **87**, Heft 3/4; Dermatol. Wochenschr. **73**, Heft 30. 1921; **71**, H. 5, **72**, 17, **74**, Heft 3.; Untersuchungen über die Krankheiten der Herpesgruppe. XII. Kongreß der Deutschen G. f. Dermat., Hamburg 1921; Dermatol. Wochenschr. **73**, Nr. 30, S. 798. 1921; Wien. med. Wochenschr. 1921, Nr. 5; Zentralbl. f. Haut- u. Geschlechtskrankh. **1**, Heft 3, S. 122. 1921; Arch. f. Dermatol. u. Syphilis **1**, 135 und **3**, 136. 1921. — *Luger*, Wien. klin. Wochenschr. 1921, Nr. 12 und Wien. med. Wochenschr. **71**, 29. 1921. — *Luger-Lauda*, Zeitschr. f. d. ges. exp. Med. 1921, Nr. 5/6; Wien. klin. Wochenschr. 1921, Nr. 21; Presse méd. 1921, Nr. 72; Wien. med. Wochenschr. 1921, Nr. 12—29 und 1923, Nr. 3; Zeitschr. f. Hyg. u. Infektionskrankh. **24**, Heft 2/3. 1921. — *Mac Even*, Association of herpes zoster and varicella. Arch. of dermatol. a. syphiliol. 1920, S. 205. — *Mantegazza*, Sulla trasmissione dell'afta epizootica all'uomo e sui rapporti tra afta e vaccine. Giorn. ital. d. malatt. vener. e. d. pelle 1907, Heft 6. — *Marburg*, Zur Pathologie der Spinalganglien. Obersteiner Arbeiten 1902, Heft 3. — *Mariani*, Ricerche sperimentali sulla cheratite e sulla meningo-encefalite erpetica. Soc. Med. Chir. Pavia 1922; Giorn. ital. d. malatt. vener. e d. pelle 1922, Heft 6, S. 1199 und 1923, Heft 2. — *Marinesco*, Rif. med. 1922; Bull. de l'acad. de méd. 1922, Nr. 42; Presse méd. 1922, S. 1088. — *Mayer*, Schweiz med. Wochenschr. Nr. 7/8, S. 346; Münch. med. Wochenschr. 1922, Nr. 15. — *Meineri*, Pathologica 1922. — *Meyer*, Zoster nach intravenöser Salvarsaninjektion. Med. Klinik 1911, Nr. 3. — *Milian, Perin*, Bull. de la soc. franç. de dermatol. 1922, Nr. 4. — *Minet-Leclercq*, Zona atypique. Rev. de méd. 1912. — *Minet*, Zona atypisches et immunisation zonateuse. Lyon méd. 1912, S. 701; Immunité zonateuse. Ann. de dermatol. et de syphiligr. 1912, S. 602. — *Montgomery*, Wege des Virus des Herpes zoster zu den nervösen Ganglien. Journ. of cut. dis. 1913. — *Monti-Tibaldi*, Soc. Med. Chir. Pavia 1920, S. 87. — *Morelli*, Il Morgagni-Arch. **1**, 9. 1922. — *Netter*, Origine commune de la Varicelle e d'un certain nombre de zonas Bull. de l'acad. de méd. 1920, S. 588; Bull. et mém. de la soc. méd. des hôp. de Paris 1921. — *Netter, Cesari, Durand*, Cpt. rend. des séances de la soc. de biol. 1921. — *Nicolan, Bauciu*, Recherches bact. sur la zona. Ann. de dermatol. et de syphiligr. 1922, S. 139. — *Nicolan, Poincloux*, Herpes recidivante, virus herpetique. Cpt. rend. des séances de la soc. de biol. 1922. — *Nieuweuhuijsse*, Die pathologisch-anatomische Untersuchung eines Falles von Herpes zoster. Zeitschr. f. d. ges. Neurol. u. Psychiatrie **22**, Heft 1. — *Parkes, Weber*, Herpes zoster begleitet von einer Eruption von varicellidem Typus. Brit. journ. of dermatol. **28**, 13. — *Poirault*, Troubles de la sensibilité objektive des muqueuses et de la peau dans le zona. Thèse de Paris 1914. — *Polland*, Arch. f. Dermatol. u. Syphilis **123—125**. 1914; Dermatol. Zeitschr. **28**, 2. 1919. — *Ramond-Lebel*, L'adenites primitive des zona. Bull. et mém. de la soc. méd. des hôp. de Paris 1920. — *Ravaud*, Bull. et mém. de la soc. méd. des hôp. de Paris 1921; Presse méd. 1921, Nr. 102. — *Ravaud-Darré*, Les réactions nerveuses au cours des herpès genitaux. Ann. de dermatol. et de syphiligr. 1904. — *Ravaut-Rabeau*, Cpt. rend. des séances de la soc. de biol. 1921, Nr. 37. — *Rinsemann*, Herpes menstrualis. Acta dermato-venerecl. **1**, Nr. 1. 1920. — *Rissom*, Blasenausschlag an den Genitalien und am Munde. B. D. G. 1908; M. f. p. D. 1908, S. 331. — *Reuillard*, Presse méd. 1921, Nr. 87, S. 865. — *Rosenow, S. Ofdelale*, Journ. of the Americ. med. assoc. **64**, 24. — *Sala, G., Verrotti*, Soc. Med. Chir. Pavia 1920, S. 93. — *Salvat*, Rev. española de med. y cirug. 1921, Nr. 40. — *Sartori*, Pathologica 1921, S. 309. — *Scherber*, Dermatol. Zeitschr. **22**, Heft 9,

S. 511. 1915. — *Schlesinger*, Münch. med. Wochenschr. 1919, Nr. 4. — *Schnabel*, Klin. Wochenschr. **1**, Nr. 34. 1922; Wien. klin. Wochenschr. 1923, Nr. 5. — *Serrano y Sainz de Aja*, Zona y herpes como efecto de la medicacion por el Salvarsan. Soc. Esp. de Derm. e sif. 1911. — *Sicard, Royer, Vernet*, Le zona della face. Rev. neurol. 1919. — *Smith*, Herpes and brachial neuritis. Bristol med. chirurg. journ. 1911, Nr. 14. — *Stern*, Über Eigentümlichkeiten des Herpes zoster (Rezidive, Komb. mit Facialislähmung, Äquivalente). Dtsch. med. Wochenschr. 1920, Nr. 30. — *Sunde*, Herpes zoster frontalis mit Bakterienbefund im Ganglion Gasseri. Dtsch. med. Wochenschr. 1913, S. 849. — *Teissier-Gastinel-Reilly*, Soc. Biol. 1922. 14. I. — *Teissier-Gastinel*, Soc. Biol. 14. I. 1922; Presse méd. 1922, Nr. 5. — *Trésilian-Head* usw., Herpes e varicella. Brit. med. journ. 1921. — *Truffi*, Pathologica 1922, Nr. 232; Riun. d. soc. ital. di dermatol. e sifilogr. **19**. 1922. — *Tschernak*, Arch. f. Dermatol. u. Syphilis **122**, 337. 1914. — *Tucker*, Journ. of the Americ. med. assoc. **62**. 1919. — *Tzanck*, Auto-sérotherapie sensibilisatrice de l'herpes récidivant. Bull. de la soc. franç. de dermatol. 1921, S. 489. — *Uyary*, Dtsch. Zeitschr. f. Nervenheilk. **68**/**69**. 1921. — *Vegni*, Studi sperimental i delle infezioni erpetiche. Rif. med. 1922, Nr. 12. — *Veras*, Herpes zoster by contagion. Brit. journ. of dermatol. 1912. — *Veratti*, Soc. Med. Chir. Pavia 1922. — *Volpino-Racehiusa*, Presse méd. 1923, Nr. 19. — *Vitrac*, Epidemie de zona. Soc. de Med. e de Chir. de Bordeaux 22.—29. III. 1912. — *Vörner*, Arch. f. Dermatol. u. Syphilis **132**, 428. 1921. — *Wagner*, Pathologische Anatomie und klinische Beiträge zum Herpes zoster. Arch. f. Heilkunde **21**, 321. 1870. — *Wegeförth-Ayer*, Journ. of the Americ. med. assoc. **73**, I, 1919; Presse méd. 1919, S. 650. — *Weill* und *Dufourt*, L'herpes pneumonique. Soc. Med. des Hôp. de Lyon 1912; Lyon méd. 1912, S. 630. — *Wisniewsky*, Herpes zoster bilateralis. Section de Derm. de la Soc. Med. de Varsavie 1912. — *Worms-Lavergne*, Zona et paralysie faciale. Paris méd. 1922. — *Zeissler-Gastinel-Reilly*, Gaz. des hôp. civ. et milit. 1922, Nr. 60. — *Zeissler*, Zoster arsenicalis. Transactions of the sixth internat. Derm. Congress, Neuyork Bd. II, S. 851. 1908. — *Zolotoreff* (Mlle.), La névralgie zoster. Les zonas sans éruption ou avec éruption minime. Thèse de Paris 1911. — *Zumbusch*, Über Herpes zoster generalisatus mit Rückenmarksveränderungen. Arch. f. Dermatol. u. Syphilis **118**. 1914.

Erklärung zu den Abbildungen.

Tafel I. Abb. 1—11. Entwicklung des globiformen Degenerationsprozesses in den Hornhautzellen (Keratitis herpetica des Kaninchens von der 8. bis 72. Stunde).

Abb. 12. Sehr ausgesprochene Hauptform (Keratitis herpetica des Kaninchens vom 4. Tag).

Abb. 13. Hornhautepithelien mit paranucleären und protoplasmatischen Einschlüssen.

Abb. 14. Veränderungen an der Hirnrinde (Encephalitis herpetica eines am 12. Tage gestorbenen Kaninchens).

Tafel II. Abb. 1. Keratitis herpetica febrilis vom 4. Tage (reticuläre Degeneration des Hornhautepithels.

Abb. 2. Keratitis syphilitica vom 10. Tage.

Tafel III. Abb. 1. Keratitis staphylogenes vom 6. Tage.

Abb. 2. Keratitis vaccinica vom 12. Tage.

Tafel IV. Abb. 1. Keratitis herpetica vom 5. Tage (Limbus corneae).

Abb. 2. Keratitis herpetica vom 6. Tage (Eigentliches Hornhautgewebe).

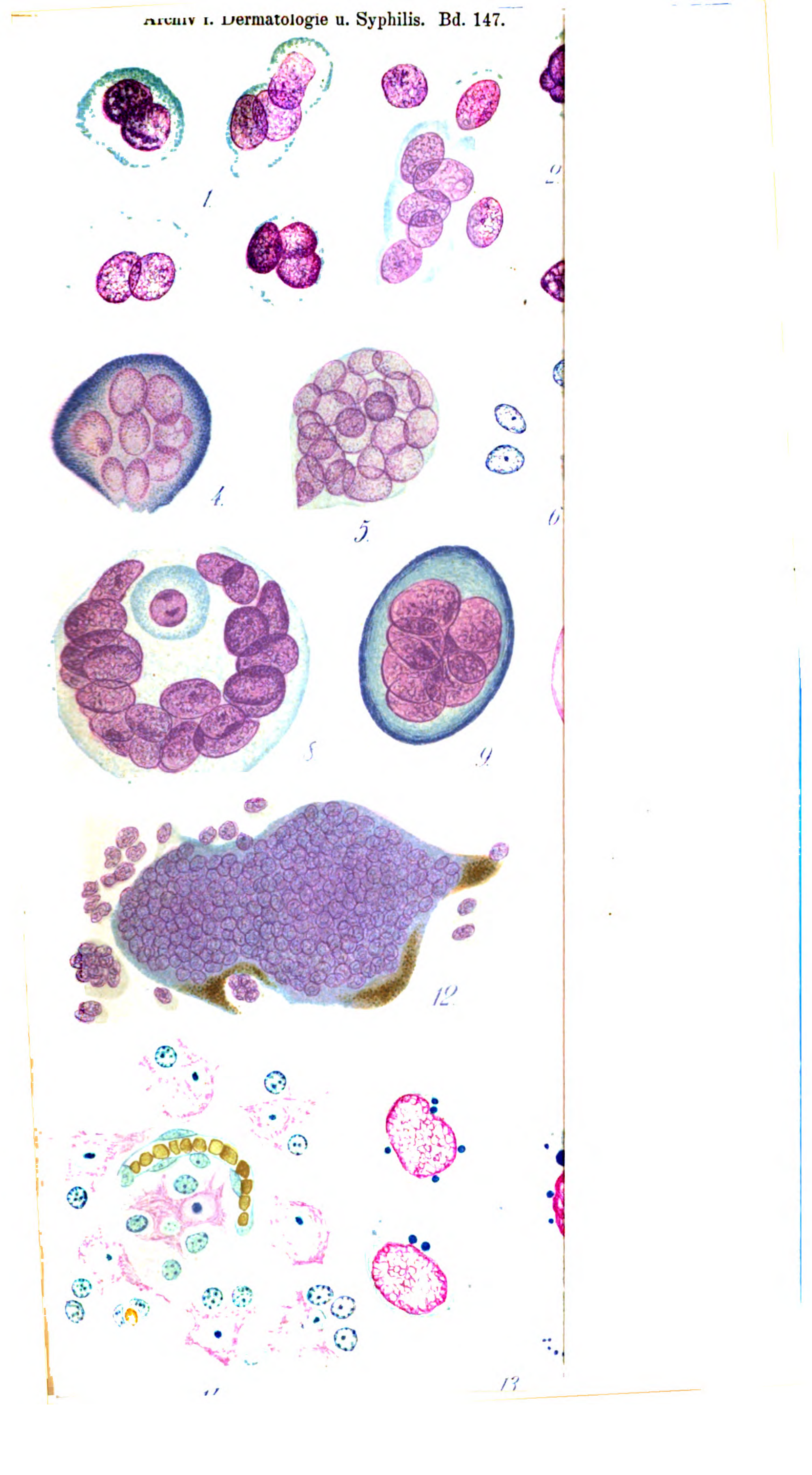
Tafel V. Abb. 1. Mikrovesikel am Ausgang eines Haarfollikels (experimenteller Hautherpes beim Kaninchen vom 8. Tag.

Abb. 2. Globiforme Veränderungen an den tiefen Zellen des Haarfollikels (experimenteller Herpes beim Kaninchen nach Epilation vom 5. Tage).

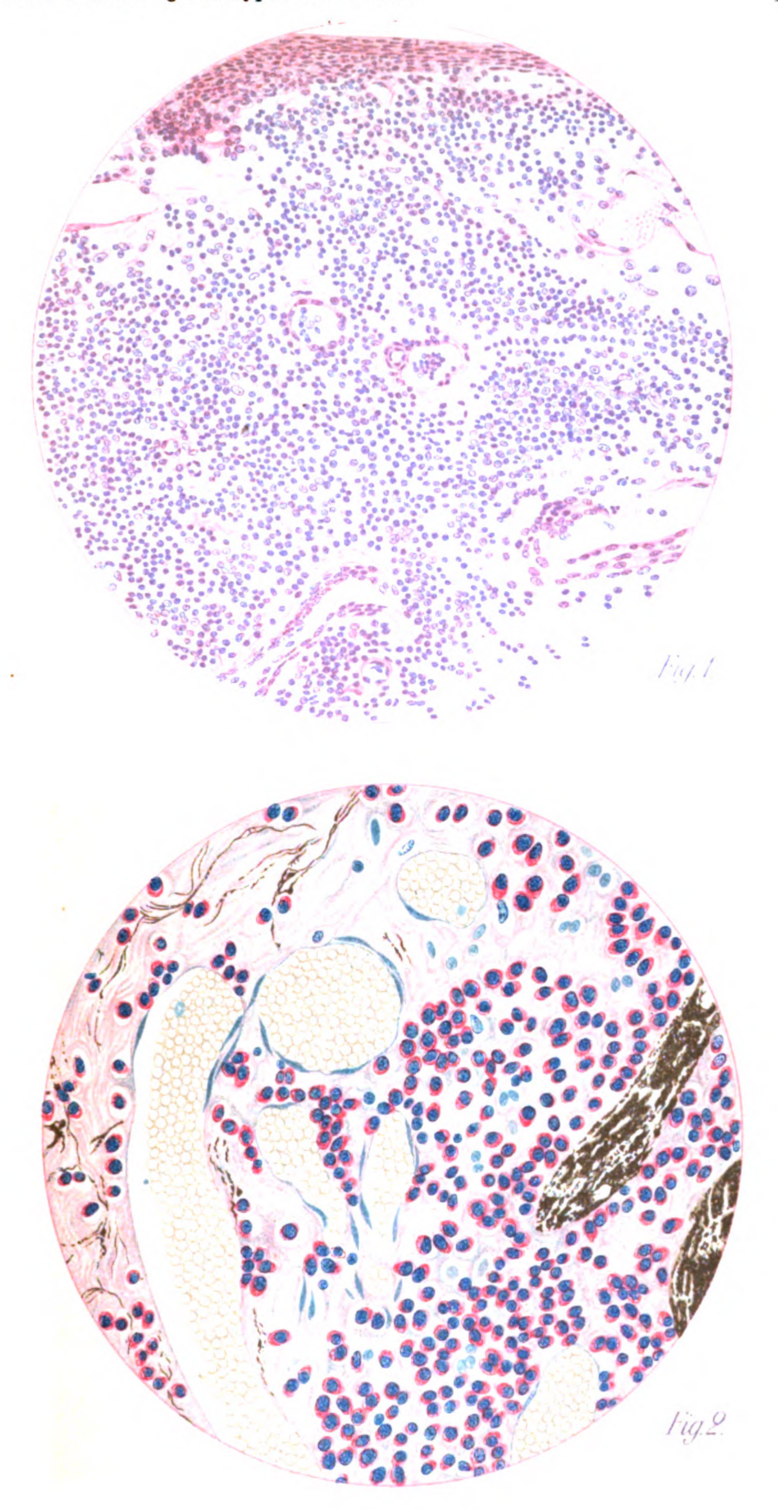
Abb. 3. Globiforme Degeneration beim experimentellen Hautherpes des Kaninchens (Bläschen am 6. Tage).

Abb. 4. Kleine Gruppen experimenteller Herpesbläschen des Menschen (Innenseite des Oberschenkels, dritte Passage, 8. Entwicklungstag.

Abb. 5. Globiforme Veränderungen und geringe Veränderungen am Kern beim experimentellen menschlichen Herpes vom 8. Tage.


1.
2.
4.
5.
6.
8.
9.
12.
13.





Mariani. Herpeserkrankungen.

Verlag von Julius Springer in Berlin.





Fig. 1.

Fig. 2.

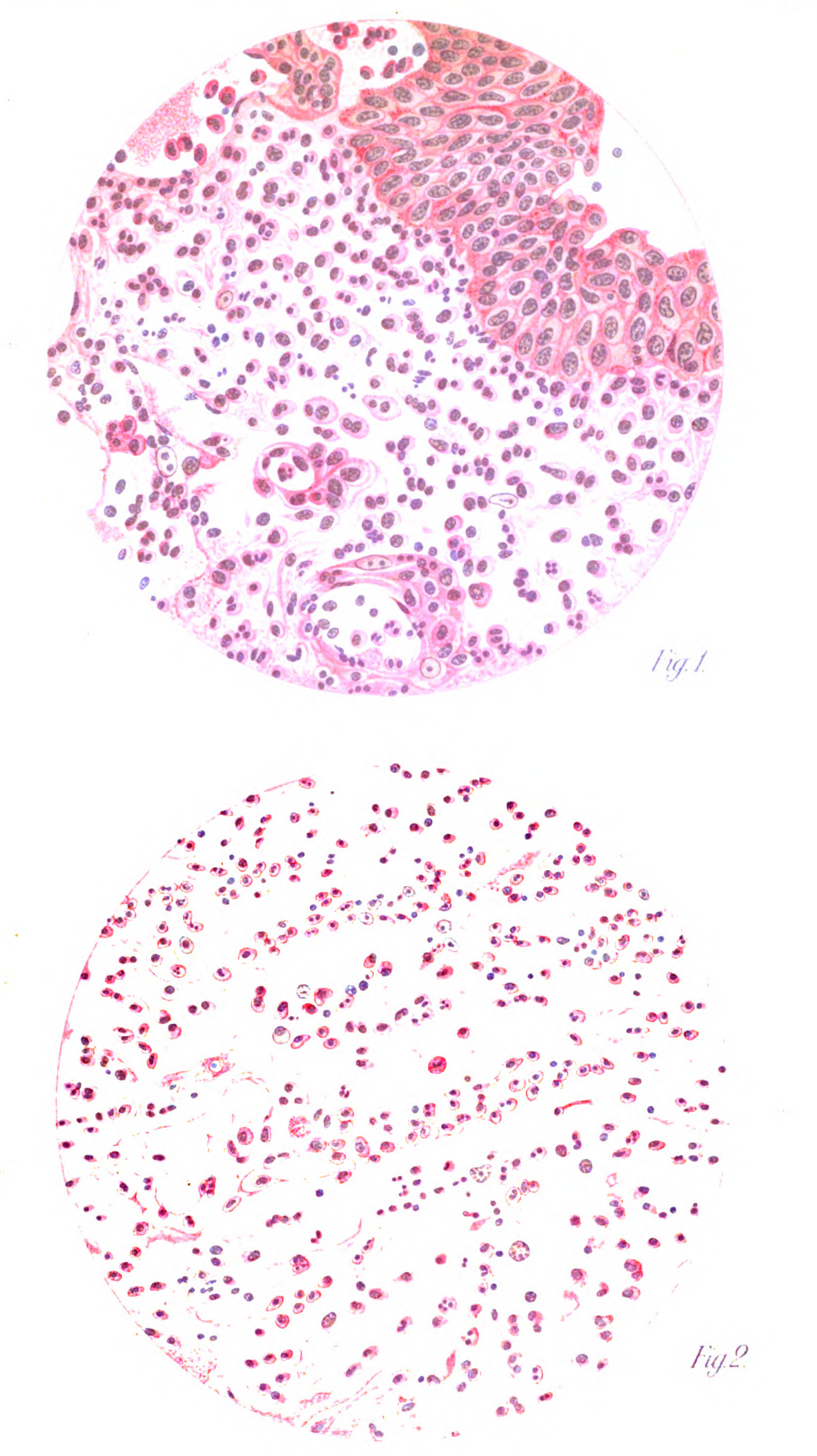
Giandotti dis

Lit. Cucchi, Pellegrini, Pierotti & C. Pavia

Mariani, Herpeserkrankungen.

Verlag von Julius Springer in Berlin.




Fig. 1.
Fig. 2.



1.

3.

Beiträge zur Reinkultur der Spirochaeta pallida.

Von

Privatdozent Dr. **O. Grütz.**

(Aus der Dermatologischen Universitätsklinik in Kiel [Direktor: Prof. *Klingmüller*].)

Mit 4 Textabbildungen.

(Eingegangen am 11. Februar 1924.)

Erst wenn die Kultur der Spir. pallida aus einem bakteriologischen Kunststück, was sie jetzt noch mehr oder minder ist, zu einer leicht und erfolgreich ausführbaren Methode geworden sein wird, wird an die experimentelle Prüfung mancher Immunitätsphänomene und anderer ungeklärter Fragen bei der Lues herangegangen werden können. Es ist eine sehr große Anzahl von Kulturmethoden angewandt und empfohlen worden, die alle einmal zur Gewinnung einiger Misch- oder angeblicher Reinkulturen geführt haben, ohne daß es in der Folge anderen Autoren gelungen wäre, auf der vorhandenen Grundlage weiter zu bauen und die Züchtungserfolge wesentlich zu verbessern — so daß die vor einiger Zeit getane Äußerung von *v. Wassermann* und *Ficker*[1]), wonach Pallidakulturen durchaus Seltenheitswert besäßen, auch heute noch zu Recht besteht. Auf Grund etwa 8jähriger Bemühungen, in denen ich immer wieder von neuem versuchte, eine wirklich zuverlässige Pallidakulturmethode zu finden, halte ich mich für berechtigt, zu diesem schwierigen Kapitel der Mikrobiologie einige Beiträge zu liefern. —

Fast alle Autoren, die sich mit Züchtungsversuchen der Pallida befaßten, sind von auf Serum-Nährböden gewonnenen anaeroben Mischkulturen ausgegangen, die natürlich meistens entstehen, wenn zur Züchtung Material von luetischen Manifestationen der Haut verwandt wird, da auch durch sorgfältigste Reinigung der Hautoberfläche die Entfernung aller saprophytischen Keime nur unvollständig möglich ist. Aus den erhaltenen Mischkulturen wurde dann in zahlreich variierten Isolierungsverfahren [siehe das kritische Sammelreferat von *Lewin*[1])] die Gewinnung der Reinkultur versucht. Die Zahl der Autoren, die über gelungene sichere Reinkulturen der Pallida berichten, ist nicht gerade klein. Aber wenn man erfährt, daß ausgezeichnete Spirochätenkenner gegenseitig ihre Kulturen anzweifeln (vgl. z. B. *Levaditi* und *Danulesco* gegen *Noguchi*, *Noguchi* gegen *Mühlens*, *W. H. Hoffmann* und *E. Hoffmann* gegen *Sowade*), dann gewinnt man nicht eben die Überzeugung, daß aus den Mischkulturen wirklich in besonders vielen Fällen Reinkulturen der Spirochaeta pallida isoliert worden sind, zumal die von den Autoren beschriebenen Eigenschaften der Kulturen fast immer in der einen oder anderen Richtung voneinander differieren.

Meine eigenen Erfahrungen mit den Mischkulturen gehen dahin, daß darin in den meisten Fällen Spirochäten, die man morphologisch als Pallida ansprechen könnte, schon nach einigen Tagen von anderen Organismen völlig verdrängt werden. Ich habe auch in jahrelangen Versuchen immer wieder die Erfahrung machen müssen, daß alle Reinigungsprozeduren, wie sie etwa *Shmamine*, *Sowade*, *Schereschewsky*, *Arnheim* u. a. angegeben haben, an dem Endresultat wenig ändern, daß nämlich die danach anfangs reichlicher vorhandenen Pallidae später unter anderer Bakterienflora wieder verschwinden, oder daß nur noch Spirochäten übrigbleiben, die nach ihren morphologischen und biologischen Merkmalen bestimmt keine Pallidae sind. Das letztere ist wohl so zu deuten, daß anfangs nur spärlich vorhandene saprophytische Spirochäten sich allmählich im Wachstum durchsetzen, da sie anscheinend besser und schneller sich vermehren als die Pallida. In keinem Falle habe ich bei zahllosenUntersuchungen mit festen und flüssigen Nährsubstraten die Beobachtung machen können, daß manche verunreinigende Begleitbakterien das Wachstum der Spirochäten fördern, wie das früher von *Mühlens*, *Arnheim* u. a., neuerdings von *Krantz*[3]) behauptet wurde. Die Fruchtlosigkeit der Bemühungen, von Mischkulturen aus zu sicheren Reinkulturen zu kommen, bewog mich, diesen Weg als vorläufig unfruchtbar aufzugeben. Auch auf dem Wege der Schüttelkultur die Pallida zu isolieren, erwies sich mir als unmöglich, da man wohl alle Verunreinigungen darin gut sieht, aber nicht die Pallidakolonien, die so gut wie unsichtbar sind —, wovon noch die Rede sein wird. Ich verzichtete darauf, überhaupt Kulturen anzulegen, wenn es nicht möglich war, dazu ganz reines Ausgangsmaterial zu verwenden. Alle offenen luetischen Morphen wie Condylomata oder Primäraffekte sind von vornherein als grob verunreinigtes Material anzusehen, das auch durch gründlichste Reinigung mit Alkohol- und Kochsalzabwaschung nur ganz ungenügend gesäubert werden kann, wie die stark verunreinigten Ausgangskulturen fast in allen Fällen dartun. Ich beschränkte mich darauf, nur von Papeln mit intakter Epitheldecke Material zu gewinnen und auch hier erst nach sorgfältiger Reinigung der Hautoberfläche und Abtragung der obersten Epidermisschichten durch einen Flachschnitt mittels haarscharfen Skalpells. Darauf erst wird mit Pinzette die Papel angehoben und mit Schere exzidiert. Die Anwendung von Lokalanaesthetica habe ich stets vermieden und die Excision meist mehrerer Papeln in leichtem Chloräthylrausch vorgenommen. Das Material wurde streng steril in nicht zu kleine Stückchen zerschnitten und in die Tiefe von halbstarren Serumröhrchen versenkt. Das in dieser Weise verarbeitete Material wuchs unvergleichlich viel reiner als die früheren Aussaaten; wenn wirklich noch Begleitbakterien vorhanden waren, hielten sie sich in beherrschbaren Grenzen; sie blieben

meist in den oberen Schichten des Stichkanals hängen, während das in die Tiefe des Röhrchens eingelagerte Gewebstückchen nebst seiner Umgebung meist frei von Verunreinigungen war. Als Nährboden für die Ausgangskulturen diente mir, neben zahlreichen flüssigen Nährböden, auf die ich noch zu sprechen komme, vorwiegend Menschenserum, das 3 Tage je $1^1/_2$ Stunden bei 56° gehalten und dann bei etwa 68° halberstarrt war. — Alle Fälle, in denen um das Gewebsstückchen herum das typische Bild bakterieller Verunreinigung, wie wolkige Trübung, Verflüssigung des Nährbodens oder auch übler Geruch, entstand, schied ich aus. So blieben von den sehr viel zahlreicheren Materialaussaaten insgesamt nur 22 Fälle übrig, in denen makroskopisch keine bakteriellen Verunreinigungen festgestellt werden konnten, bei denen also die verimpften Gewebspartikelchen nach mehrtägiger Bebrütung bei 37° in anscheinend unverändertem Serumnährboden lagen. Nur diese Fälle hielt ich einer weiteren Verarbeitung für wert. Dabei fand ich zwei sichere Reinkulturen von Spirochäten, die sich im Dunkelfeld und Färbpräparat als frei von Bakterien erwiesen, und zwar bereits in der Ausgangskultur, also in erster Generation. Wenn ich von den zahllosen mißlungenen Versuchen zur Isolierung der Pallida aus Mischkulturen völlig absehe, und nur die 22 Aussaaten berücksichtige, in denen die Kulturen überhaupt nicht oder nur unerheblich bakteriell verunreinigt waren, so bedeuten die zwei gewonnenen Reinkulturen nur eine Ausbeute von 9%. Da als Material immer das Gewebe von möglichst großen, geschlossenen Papeln verwandt wurde, die man doch als sicher spirochätenhaltig ansehen kann, so ist dieses Ergebnis sehr spärlich und beleuchtet hell die dringende Verbesserungsbedürftigkeit der Kulturmethoden. Wenn *v. Wassermann* und *Ficker*[1]) berichten, daß sie als Resultat 4—5jähriger mühevoller Arbeit aus etwa 80—90 Primäraffekten im ganzen 7 Reinkulturen, also in etwa 8%, erhalten haben, so spricht dies in demselben Sinne. — Meine sofort in erster Generation gewachsene Reinkultur von Spirochäten aus im bakteriologischen Sinne von Verunreinigung völlig freiem luetischen Gewebsmaterial *nicht* als echte Pallida anzusehen, wäre wohl eine übertriebene Skepsis; denn wo andere Begleitbakterien fehlen, kann man wohl mit 99% Wahrscheinlichkeit voraussetzen, daß auch andere saprophytische Spirochäten nicht vorhanden sind, und daß die aus dem reinen syphilitischen Gewebe gewachsenen Spirochäten demnach die echten Syphiliserreger sind. —

Die makroskopische Betrachtung dieser anaeroben, mit Paraffin. liquid. überschichteten Kultur in halberstarrtem Menschenserum ergab zunächst, daß das Spirochätenwachstum äußerlich überhaupt nicht oder nur als ganz schwache Beeinträchtigung der Durchsichtigkeit des Serums, verglichen mit einer unbeimpften Kontrolle, zu er-

kennen war. Das wäre also eine Bestätigung der bereits von *Shmamine* erhobenen Feststellung, daß Reinkulturen der Pallida makroskopisch gar nicht sichtbar sind. Auch in den Fortimpfungen der beiden Stämme war äußerlich den Kulturröhrchen nicht anzusehen, ob die Übertragung gelungen war; das war nur mikroskopisch festzustellen. — Einen auffälligen oder charakteristischen Geruch hatten die Kulturen nicht.

Die mikroskopische Untersuchung, für die mit einer ziemlich weiten Capillarpipette ein Partikelchen aus der Kultur entnommen und unter einem Deckgläschen auf dem Objektträger zerdrückt wurde, zeigte im Dunkelfeld Reinkultur von langen, zarten, manchmal ein oder mehrere der seit langem bekannten lichtbrechenden Körnchen enthaltenden Spirochäten mit vielfachen Windungen, die jedoch größtenteils die der Pallida als charakteristisch zugeschriebene strenge Regelmäßigkeit der Korkzieherform vermissen ließen und mehr unregelmäßig waren. Manche Exemplare erschienen ganz oder teilweise gestreckt. Diese von der gewöhnlichen Pallidaform abweichende Gestalt der Kulturspirochäten ist auch von anderen Autoren, wie z. B. *Schereschewski* und *Sowade*, beschrieben worden. *Noguchi*, *Shmamine* u. a., neuerdings auch *E. Hofmann*, schreiben den Eigenschaften des Nährmediums, insbesondere seiner Konsistenz, großen Einfluß auf die Formveränderung zu, was wohl zutreffend sein mag. — Auf den ersten Augenschein hin liegen die Spirochäten anscheinend starr im Serum-Medium. Die geduldige, längere Betrachtung zeigt aber, daß diese Ruhe nur scheinbar ist, wie dies kürzlich auch von *Krantz*[4]) und von *E. Hofmann*[5]) beobachtet wurde, die ebenfalls im festen Substrat Bewegung der Pallida festgestellt haben. Wenn man bestimmte Spirochäten im Gesichtsfeld längere Zeit beobachtet, merkt man, daß sich der Charakter ihrer Windungen ändert. Man kann etwa sehen, daß die vorderen 2 oder 3 Windungen sich allmählich gerade nach vorn ausstrecken, wodurch die Spitze der Spirochäte räumlich ein Stückchen nach vorn geschoben wird. Nach einiger Zeit sieht man dann von der Spitze her sich die Windungen wieder bilden, während sich dann manchmal der hintere Teil der Spirochäte streckt, bzw. die hinteren Windungen verstreichen, als wenn sie nachgezogen würden. Diese zwar außerordentlich langsame, aber ganz unbestreitbare Fortbewegungsart der Spirochäten macht uns das Gesamtbild eines Spirochätenhaufens aus Kultur oder aus einem Gewebsschnitt, in dem sich neben vielen regelmäßigen typischen Pallidaformen auch zahlreiche unregelmäßige Exemplare finden, die sich eben in verschiedenen Bewegungsphasen darbieten, leicht verständlich. Gelegentlich kann man auch schnellere Kriechbewegung beobachten, an Stellen, wo vielleicht die Konsistenz des Nährbodens, die wahrscheinlich wie für das Wachstum überhaupt,

so wohl auch für die Beweglichkeit der Spirochäten eine Rolle spielt, eine besonders günstige ist, kann man zuweilen sehen, wie Spirochäten innerhalb einiger Sekunden eine Strecke von etwa 1—2 Spirochätenlängen schlängelnd vorwärts und mitunter bald wieder die gleiche Strecke rückwärts sich bewegen, wobei man im Dunkelfeld besonders schön beobachten kann, wie in den einzelnen Windungen eine Art Kontraktion entsteht, die wellenartig über den ganzen Spirochätenleib hinwegläuft, eine Erscheinung, die offenbar auch von *Zuelzer* bei der Pallida gesehen wurde. Derartige Bewegungen sind aber nur sehr selten zu beobachten. Von Bewegungsorganellen oder einer undulierenden Membran, mit der manche Autoren die Pallida ausgerüstet glauben, konnte ich nichts Sicheres konstatieren, ebensowenig *Oelze*[6]) mit sehr verfeinerter optischer Methodik.

Von gewissem Interesse sind die Veränderungen der Spirochätenform, wenn sie aus dem relativ festen Medium des halbstarren Serums in ein flüssiges, etwa in Saftlücken, hineingerät. Es bilden sich in dem Präparat von der Serumkultur zahlreiche Spalten und Kanälchen, in denen etwas Flüssigkeit strömt. Sieht man nun Spirochäten aus der unmittelbaren Nachbarschaft derartiger Kanälchen in die Flüssigkeit hineingelangen, und verfolgt man sie in derselben weiter, so kann man konstatieren, daß Exemplare, die im festen Substrat eine ganz unregelmäßige Form besaßen, in der Flüssigkeit nach einigen Minuten immer regelmäßiger werden und weiterhin als typische, tadellos gewundene Pallidae sich darstellen. Dem entspricht durchaus die Tatsache, daß die Pallida im Reizserum von Kondylomen fast immer als ziemlich streng regelmäßig geformte Spirale erscheint, während ein Gewebsschnitt durch Condyloma lat. sehr reichlich ganz unregelmäßige, in verschiedenen Bewegungsphasen im Gewebe liegende Exemplare zeigt. Ich sah Schnitte durch ein Auge eines an Lues congenita gestorbenen Kindes, wo die Spirochäten im Innern der Augenkammer, also in der Flüssigkeit, von wunderschön regelmäßiger Gestalt waren, während im benachbarten Irisgewebe unregelmäßige Formen ebenso zahlreich waren wie regelmäßige. Danach erscheint die Regelmäßigkeit der Pallidaform vielleicht als das Erscheinungsmerkmal des körperlichen Ruhezustandes. Diese Deutung scheint der Wirklichkeit mehr zu entsprechen als die Annahme einer „präformierten Starrheit“ des spiraligen Spirochätenleibes, von der nach den beschriebenen Bewegungsbeobachtungen sicher keine Rede mehr sein kann. In sorgfältigen Beobachtungen mit technisch sehr vervollkommneter Apparatur hat auch *Oelze*[7]) bei der Pallida im flüssigen Medium keine nennenswerten Eigenbewegungen konstatieren können, er hält die Fortbewegungsfähigkeit der Pallida im festen Medium für eine bessere als im flüssigen. In dieser Hinsicht wäre es sehr interessant, zu beobachten, wie die Spirochäte

sich verhält, wenn sie, umgekehrt wie in der vorhin beschriebenen Beobachtung, aus flüssigem Substrat in festes sich hineinarbeitet. Es ist mir aber trotz sehr zahlreicher darauf gerichteter Beobachtungen niemals gelungen, diesen Vorgang zu sehen, die Bedingungen im Dunkelfeld mit der nach längerer Zeit zweifellos einsetzenden Schädigung der Organismen durch die Lichtwirkung sind für die Erfassung derartiger Vorgänge offenbar zu ungünstig. —

Die in Gewebsschnitten so außerordentlich häufige Unregelmäßigkeit der Pallidaformen — man achte einmal in dem ausgezeichneten *E. Hoffmann*schen Atlas auf die in manchen Bildern sehr prägnant zum Ausdruck kommende Verschiedenartigkeit der Formen — wird jedenfalls durch die beschriebenen Bewegungsbeobachtungen hinreichend erklärt. *E. Hoffmann* faßt die unregelmäßigen Spirochätenformen im Gewebe als Degenerationszeichen auf (siehe Text des Atlas S. 29), was sie sicher nicht sind, ihre Auffassung als verschiedene Bewegungsphasen ist viel natürlicher. —

Bei weiterer künstlicher Fortzüchtung auf halberstarrtem Serum werden die morphologischen Verhältnisse der Pallida immer unregelmäßiger, die Spirochäten werden länger und gestreckter, langen Fäden immer ähnlicher, auch nimmt anscheinend ihre Fähigkeit ab, die typische Spiralform anzunehmen, wenn sie aus festem in flüssiges Substrat gebracht werden. —

Die Tatsache, daß Reinkulturen makroskopisch kaum oder überhaupt nicht sichtbar sind, und daß man auch bei Überimpfungen nur mikroskopisch das Wachstum der Spirochäten feststellen kann, reizte mich, die Art des Wachstums in der Kultur einer genaueren Untersuchung zu unterziehen. Ich sägte deshalb die Glaswand des Röhrchens einer 2—3 Wochen alten Kultur vorsichtig entzwei, löste mit einer Platinnadel den Nährboden von der Wand ringsum ab, schob nach Zerbrechen des Röhrchens die ganze Serumsäule in toto heraus und fixierte sie in 10% Formalin 5 Tage lang, um sie dann nach *Levaditi* zu imprägnieren. Eine ähnliche Technik hat früher *Arnheim* mit Teilen seiner Kulturen angewandt: Nach Einbettung in Paraffin wurden dann Serienschnitte durch die ganze Kultur angelegt. Die Untersuchung dieser Schnitte ergab eigentümliche Verteilungsverhältnisse der Spirochäten. Zunächst erschienen sie an der Stelle des überimpften Materials — es wurde zur Überimpfung mit einer weiten Capillarpipette etwas Kulturmaterial entnommen und in die Tiefe eines halbstarren Serumröhrchens versenkt, dann mit Paraffin. liqu. überschichtet — am dichtesten; in großen Massen lagen hier Spirochäten in typischer Form und in den verschiedensten Phasen der Bewegung durcheinander (siehe Abb. 1), das Bild ähnelt sehr spirochätenreichen Gewebsschnitten von Lues congenita.

Von diesem Zentrum des Wachstums aus sieht man die Spirochäten in einzelnen oft weit voneinander getrennt liegenden Exemplaren in den Nährboden hinein ausschwärmen (s. Abb. 2), so daß sie partien-

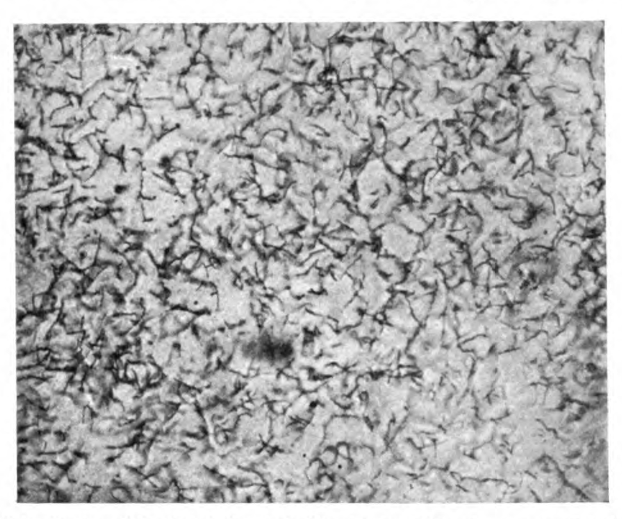


Abb. 1. Spirochaeta-pallida-Reinkultur in halberstarrtem Menschenserum. Schnittpräparat Levaditi. Vergr. etwa 1:900.

weise ganz diffus in Einzelexemplaren frei im Nährboden liegen. Um so überraschender ist es dann, wenn man plötzlich wieder isolierte Spirochätenhaufen im Nährboden antrifft, wie wir das in Abb. 3 sehen. Es macht den Eindruck, als wenn hier besondere Vermehrungszentren vorlägen, als wenn die Spirochäten, nachdem sie eine Strecke frei im Nährboden gewandert sind, plötzlich einen neuen oder besonderen Vermehrungsantrieb zeigten, so daß sie dann derartige isolierte, bienenschwarmähnliche Haufen in einem sonst spirochätenarmen oder gar spirochätenfreien Felde bilden. Hier liegt eine höchst auffällige Analogie zu der Verteilung der Spirochäten im Paralytikergehirn vor, wie sie von *Jahnel*[8]), *Sioli*[9]) u. a. beobachtet ist, da nämlich die Spirochäten dort ebenfalls bald in diffuser, bald in herdförmiger Anordnung vorkommen. *Jahnel* hat diesen merkwürdigen Verteilungsmodus der Spirochäten im Gehirn besonders eingehend studiert und ihn in zahlreichen Untersuchungen von Paralytikergehirnen

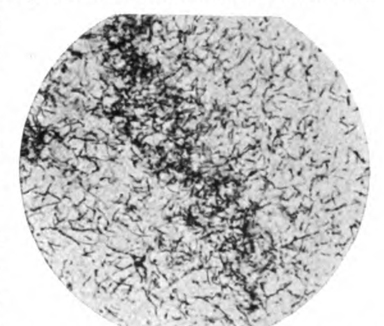


Abb. 2. Spirochaeta-pallida-Reinkultur in halbstarrem Serum. Auswanderung der Spirochäten in das Nährsubstrat hinein. Schnittpräparat Levaditi. Vergr. etwa 1:250.

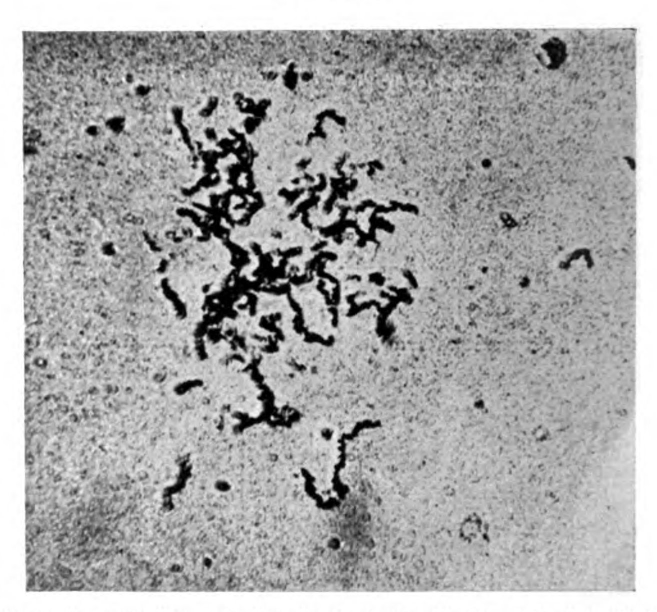


Abb. 3. Bienenschwarmähnliche Spirochätenhaufen im Schnittpräparat durch Pallida-Reinkultur in halbstarrem Serum. Levaditi. Vergr. etwa 1:1400.

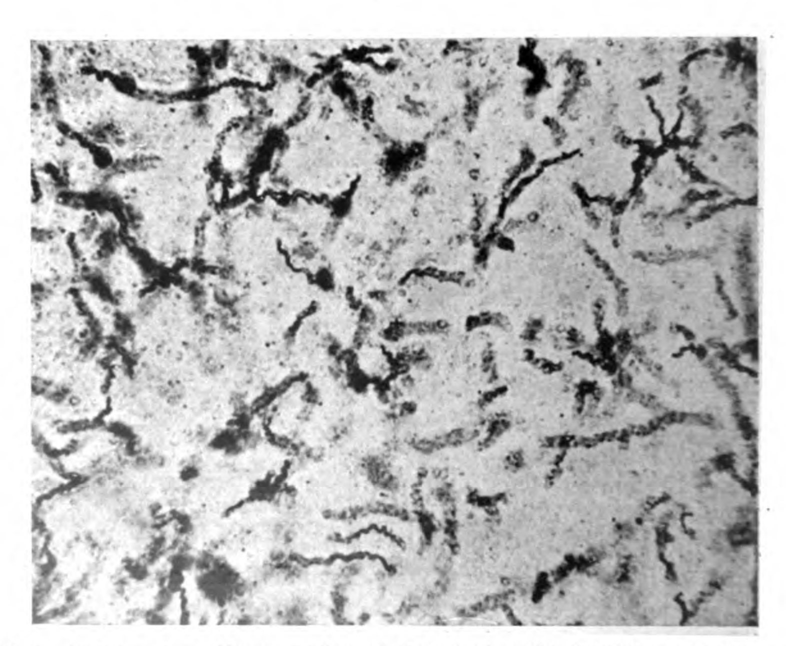


Abb. 4. Knötchen- bzw. „Knospen"-Bildung in Spirochaeta-pallida-Reinkultur auf halbstarrem Serum. Schnittpräparat Levaditi. Vergr. etwa 1:2000.

immer wieder gefunden. In welcher Beziehung die bienenschwarmähnlichen Vermehrungszentren der Spirochäten im Gehirn zu den in diffuser Verteilung befindlichen Spirochäten stehen, denen auch in klinischer bzw. pathologisch-anatomischer Hinsicht zwei verschiedene Typen der paralytischen Erkrankung, nämlich eine herdförmige und eine diffuse, entsprechen, ist noch nicht aufgeklärt. Jedenfalls ist es höchst merkwürdig, daß ähnliche Verteilungserscheinungen sich auch in der Kultur finden, was ich nicht als Zufälligkeit deuten kann, da ich in 3 untersuchten Röhrchen die Verhältnisse ganz ähnlich fand. —

Wenn ich im übrigen von der Beschreibung rein morphologischer Details hier absehen möchte, da sie nur Wiederholungen von bereits Bekanntem bringen würde und die Morphologie der Kulturspirochäten zudem neuerdings von *E. Hoffmann* eine ausführliche Behandlung erfahren hat, so möchte ich doch noch eine Beobachtung hervorheben, weil sie sich möglicherweise für die Beurteilung des Gesamtformenkreises der Pallida von Wichtigkeit erweisen wird. Bei der Betrachtung der Kulturspirochäten fallen — im Dunkelfeld ebenso wie im Levaditi-Präparat — zahlreiche Exemplare mit ausgeprägter Knötchen- bzw. Knospenbildung auf, wie sie von *Meirowsky* besonders eingehend studiert und zum Vermehrungsvorgang in engste Beziehung gebracht worden sind. Daß diese Gebilde, wie auch *Jahnel* annimmt, zum Formenkreis der Pallida gehören, davon bin ich nach Durchsicht der Serienschnitte durch meine Reinkulturen fest überzeugt, jedenfalls kann keine Rede davon sein, daß es sich um „Anlagerungen" oder „Niederschläge" handelt, von denen meine Präparate sich frei erweisen, wie die Abb. 4 zeigt. Auf dieser sieht man ganz deutlich inmitten oder am Ende des Spirochätenleibes scharf begrenzte kugelige Gebilde, aus denen man vielfach sehr schön — viel besser, als das in der Photographie wiederzugeben ist — ganz kurze, gerollte oder gedrehte Fäden sich entwickeln sieht, die offenbar junge, aus den „Knospen" entstandene Spirochäten darstellen. Diesen Spirochäten mit Knötchen oder „Knospen", die vielfach auch isoliert zu liegen scheinen, steht ein anderer Typ von zwar sehr langen Spirochäten gegenüber, die aber keine „Knospen" enthalten, sondern sich oft an einer Stelle verdünnen, so daß es den Anschein hat, als hingen 2 Spirochäten durch einen dünnen Faden miteinander zusammen. Schließlich reißt diese Verbindung, was von verschiedenen Autoren, neuerdings noch von *E. Hofmann*, wohl mit Recht als Teilungsvorgang gedeutet wird. Ich habe im Laufe der Untersuchungen die Überzeugung gewonnen, daß hier zwei verschiedene Entwicklungsformen nebeneinander bestehen, und zwar ein rein vegetativer Formenkreis, nämlich die Spirochäten, die sich durch Teilung in der zuletzt angedeuteten Art vermehren, und ein „fruktifizierender" Formenkreis, der aus Protoplasmaverdichtungen, die uns als Knoten

oder Knospen imponieren und in ihrer feineren Struktur noch unbekannt sind, neue Spirochäten hervorbringt, die, vielfach unter dem Bilde von echten Verzweigungen, an der Stelle der „Knospe“ aus dem Spirochätenleib hervorgehen. Man kann beide Formenkreise nebeneinander beobachten. Wie sie biologisch miteinander verknüpft sind, ist eine offene Frage. Da die durch Teilung entstandenen Spirochäten für uns morphologisch vorläufig nicht von den durch Knospung oder Fruktifikation entstandenen Spirochäten unterscheidbar sind, so ist es gut möglich, daß auch im tierischen Organismus ganz gleich aussehende Spirochäten doch ganz verschiedene biologische Funktionen haben können. Ich bin mir wohl bewußt, daß meine Beobachtungen bei weitem nicht genügen, um diese Auffassung hinreichend zu begründen. Es muß daher weiteren Untersuchungen vorbehalten bleiben, diese Verhältnisse, die für die systematische Einordnung des Spir. pall. von Wichtigkeit werden könnten, klarzustellen.

Nach der Ansicht von *Jahnel* macht die Spirochäte des Paralytikergehirns einen Kreislauf durch, indem sie aus dem Gehirn von Zeit zu Zeit in das Blut gelangt und in den Körper ausgeschwemmt wird, ohne irgendwo haften zu bleiben. Nur wenn sie wieder mit dem Kreislauf ins Gehirn zurückgelangt, siedelt sie sich dort wieder an. Die Merkwürdigkeit, daß die Spirochäten bei Paralyse sich fast ausschließlich in der grauen Substanz der Hirnrinde finden, legte schon *Jahnel* die Vermutung nahe, daß die graue Substanz ein besonders günstiger Nährboden für sie sei. Es mußte daher einmal versucht werden, ob sich daraus für die Kultur der Pallida irgendwelcher Nutzen ziehen läßt. Ich stellte daher — ohne mir große Hoffnungen zu machen, da gegenüber den unendlich feinen biologischen Differenziertheiten, um die es sich hier handelt, das Experiment natürlich von geradezu primitiver Plumpheit ist — Nährboden von sorgfältig excidierter grauer Hirnsubstanz her, daneben zum Vergleich auch aus reinweißer Hirnsubstanz, und zwar nur flüssige Extrakte in verschiedener Gewinnung. Die zerkleinerte Hirnsubstanz wurde 24 Stunden mit physiol. Kochsalzlösung, mit Aq. dest. und mit sterilem Leitungswasser extrahiert und der Extrakt dann teils direkt auf Röhrchen verteilt, teils nach einstündigem Aufenthalt im Wasserbad bei 56°, beimpft; auch eine große Anzahl von Kombinationen mit Serum, Ascites, Bouillon usw. wurde versucht, alles mit negativem Erfolg, es gelang mir nicht, die Hirnsubstanz für das Spirochätenwachstum nutzbar zu machen. Weiteren Versuchen wurde durch das Eingehen meiner beiden Spirochätenstämme ein Ende gemacht. Ich hatte sie wegen ihres langsamen Wachstums nur alle 14 Tage überimpft. Nach der 4. bzw. der 5. Überimpfung sistierte plötzlich das Wachstum, weitere Übertragungen gelangen nicht. Da stets mehrere Arten von halberstarrtem Menschenserum verwandt wurden, ist es schwer zu sagen, worauf das Ausbleiben des Wachstums

beruhte. Möglicherweise wäre die Übertragung besser gelungen, wenn ich mit Zusatz von Gewebspartikeln nach *Noguchi* gearbeitet hätte, die ich glaubte entbehren zu können, da die ersten 3 bzw. 4 Generationen ohne dieselben glatt gewachsen waren. In den 10—12 Wochen, in denen mir die beiden reinen Pallida-Spirochätenstämme zur Verfügung standen, war mein Hauptbestreben darauf gerichtet, einen optimalen flüssigen Nährboden für sie zu finden. Denn ich bin mit *v. Wassermann* und *Ficker*, *Krantz* u. a. der Ansicht, daß erst die gelungene Züchtung auf flüssigem Substrat die experimentelle Spirochätenforschung wesentlich fördern wird. Die Hauptmasse meines Kulturmaterials verwandte ich deshalb zur Verimpfung auf flüssige Versuchsnährböden. Schon auf dem halbstarren Serumnährboden gehen die Kulturen nicht immer gleichmäßig an, man muß damit rechnen, daß von 10 beimpften Röhrchen durchschnittlich nur 3 oder 4 Wachstum zeigen. Noch unbefriedigender waren meine Erfahrungen mit flüssigen Nährböden, denn nennenswertes Wachstum erzielte ich in keinem der zahllosen Röhrchen; am besten bewährte sich noch das Serumwasser nach *Noguchi* im Verhältnis 1 : 3 mit Zusatz eines Organstückchens, aber auch darin sistierte das Wachstum nach wenigen Tagen, spätestens nach 1 Woche, völlig; Überimpfungen mißlangen. Spätere Untersuchungen nach 2, 3 und 4 Wochen bestätigten nur das negative Wachstumsresultat. —

Nach den Mitteilungen von *v. Wassermann* und *Ficker* und von *E. Hofmann* werden neuerdings in Berlin im Institut für experimentelle Therapie reine Spirochaeta-pallida-Stämme durch sehr viele Generationen in flüssigen Nährböden fortgezüchtet. Es handelt sich um 7 aus Primäraffekten gewonnene, also anscheinend aus Mischkulturen isolierte Reinkulturen, mit deren einem, nämlich dem Stamm B 36, es gelungen sei, beim Kaninchen typ. Syphilis zu erzeugen. Aus dem infizierten Tier ist dann sogar wieder die Retrokultur gelungen. Mit den anderen 6 Stämmen scheint eine Übertragung auf Tiere nicht gelungen zu sein. Ich muß leider sagen, daß auch mir die Übertragung meiner Reinkulturen auf Kaninchen bei intraskrotaler Impfung nicht gelungen ist. Möglicherweise reichte die Menge des zur Impfung verwandten Virus nicht für die Infektion aus; ich erinnere daran, daß *Sowade* früher ausdrücklich die Verwendung möglichst großer Mengen Impfmaterials empfohlen hat. Da es mir aber hauptsächlich darauf ankam, nach brauchbaren flüssigen Nährböden zu suchen, verwandte ich die Hauptmasse meines Kulturmateriales zur Weiterkultur, nur den Rest für den Tierversuch. Da man bei so empfindlichen Organismen wie der Spir. pall. wohl auch bei künstlicher Kultivierung mit schnellen Virulenzänderungen rechnen muß, so würde der negative Tierversuch mit meinem wie mit den 6 Berliner Pallidastämmen noch nicht gegen ihre Echtheit sprechen. Aber bei dem Fehlen dieses wichtigen Kriteriums ist es um

so bedauerlicher, daß *v. Wassermann* und *Ficker* über die Art der Gewinnung ihrer Reinkulturen und über ihre Eigenschaften keinerlei nähere Angaben machen, die es gestatten würden, ihre Befunde mit denen anderer und mit meinen eigenen zu vergleichen. Wie ich aus der *E. Hofmann* schen Arbeit entnehme, sind die Reinkulturen im Berlin-Dahlemer Institut bis zur 55. Generation und noch weiter fortgezüchtet worden. Ich bewundere diesen Erfolg aufrichtig und würde es lebhaft begrüßen, wenn damit das Problem der flüssigen Pallidakultur wirklich gelöst wäre. Ich kann aber nach meinen Erfahrungen, solange nähere Umschreibungen der Eigenschaften und Gewinnungsart der betreffenden Kulturen nicht vorliegen, einen gewissen Zweifel daran nicht unterdrücken, ob es sich hier wirklich in allen Fällen um echte Reinkulturen der Pallida gehandelt hat.

Zusammenfassung.

1. Unter Verschärfung der Reinheitsbedingungen des Aussaatmaterials ist es gelungen, aus excidiertem luetischen Papelgewebe sofort in erster Generation zwei Reinkulturen der Spir. pallida zu gewinnen.

2. Die Kulturen sind makroskopisch auf halbstarrem Menschenserum nicht sichtbar, Wachstum ist nur mikroskopisch feststellbar.

3. Die Weiterimpfung gelang nur auf halbstarrem Serum (anaerob) durch 4 bzw. 5 Generationen; auf flüssigen Nährböden verschiedenster Art war nennenswertes Wachstum nicht zu erzielen.

4. Beobachtungen an diesen Reinkulturen ergaben eigenartige Bewegungsarten der Pallida im festen Medium.

5. In mikroskopischen Serienschnitten durch Kulturen in toto wurde ein merkwürdiger Verteilungsmodus der Spirochäten im Nährsubstrat festgestellt, der an die Verteilungsart der Spirochäten im Paralytikergehirn erinnert, insofern, als die Spirochäten teils diffus, teils in bienenschwarmähnlichen Vermehrungszentren gelagert sind.

6. Auf Grund der Kulturbeobachtungen wird die Möglichkeit von zwei verschiedenen Formenkreisen der Spir. pall. erwogen, eines vegetativen, in dem die Spirochäten lediglich durch Querteilung in die Länge wachsender Spirochäten sich vermehren, und eines fruktifizierenden Formenkreises, bei dem aus „Knospen" neue Spirochäten hervorgehen.

Literatur.

[1]) *Wassermann, A. v.*, und *M. Ficker*, Klin. Wochenschr. 1922, Nr. 22. — [2]) *Lewin*, Dermatol. Wochenschr. 1916, Nr. 49 und 50, hier weitere Literaturangaben. — [3]) *Krantz*, Klin. Wochenschr. 1923, Nr. 36. — [4]) *Krantz*, Dtsch. med. Wochenschr. 1923. — [5]) *Hofmann, Edmund*, Arch. f. Dermatol. u. Syphilis **144**, H. 2, hier weitere Literatur. — [6]) *Oelze*, Untersuchungen über die Syphiliserreger. 1922. — [7]) *Oelze*, Untersuchungsmethode und Diagnostik der Geschlechtskrankheiten. 1921. — [8]) *Jahnel*, Über einige Beziehungen der Spirochäten zu dem paralytischen Krankheitsvorgang. Springer, Berlin 1918. — [9]) *Sioli*, Die Spir. pallida bei der progressiven Paralyse.

Zur Frage der Arsencarcinome.

Von

Dr. med. **Aliferis** (Athen).

(Aus der Dermatologischen Universitätsklinik zu Frankfurt a. M. [Direktor: Geh. Medizinalrat Prof. Dr. *K. Herxheimer*].)

(Eingegangen am 12. März 1924.)

Die Frage der Arsencarcinome ist durch die jüngsten Versuche der künstlichen Erzeugung von Carcinomen durch hautreizende Mittel wieder akut geworden. So ist es kürzlich *Leitchel* gelungen, an Mäusen durch wiederholte Bepinselungen mit arsenigsaurem Kalium Epitheliome mit Metastasenbildung zu erzeugen. Bemerkenswert ist es, daß es nicht gelang, durch Verfütterung von Arsenik Carcinome zu erzeugen, da die Tiere zu früh an Arsenizismus starben, während beim Menschen, wie die Literatur zeigt[1]), Hautcarcinome nach länger dauernder Einnahme von Arsenpräparaten nicht allzu selten beobachtet sind.

Sämtliche berichteten Fälle wurden lange Zeit innerlich mit Arsen behandelt, die Mehrzahl davon werden von den Autoren als Arsencarcinome aufgefaßt. Folgende 2 Fälle kamen in der hiesigen Klinik zur Beobachtung.

Fall 1. 47jähriger Kaufmann, leidet seit etwa 30 Jahren an Schuppenflechte. Seit $2^1/_2$ Jahren am rechten Knie Geschwür, das langsam größer wurde. Vor 3 Monaten weiteres Geschwür auf der linken Gesäßhälfte mit starker Wucherungstendenz. Hat mit kurzen Pausen Arsentropfen und Arsenpillen genommen.

Der ganze Stamm sowie die Extremitäten bedeckt von linsen- bis markstückgroßen mit dichten Schuppen bedeckten Psoriasisefflorescenzen. Auf der Innenseite des rechten Knies markstückgroße, leicht nierenförmig gestaltete Ulceration, deren Rand scharf geschnitten, erhaben und von weißen, krustigen Schuppenmassen bedeckt ist, der Grund gerötet und papillär zerklüftet.

Auf der linken Gesäßhälfte, dicht neben der Crena ani, eine etwas über markstückgroße, scharf geschnittene, ca. 3 mm über das Niveau erhabene, papillär zerklüftete, oberflächlich erodierte, leicht nässende, rote Vegetation, hart und derb, äußerst druckempfindlich.

Wassermannsche Reaktion negativ.

Aus der Vegetation auf der linken Gesäßhälfte ist ein Stückchen excidiert und mit den üblichen Färbemethoden (Hämatoxylin-Eosin, Kresylechtviolett, van Gieson und Weigert-Elastin) gefärbt.

Histologischer Befund: Am Rand des Schnittes im Stratum reticulare und besonders stark im Stratum papillare mäßig starkes Infiltrat von Rund-, Spindel-

[1]) Siehe die kurze Wiedergabe der früher publizierten Fälle bei *Alexander*. Bezüglich der übrigen Literatur siehe das Verzeichnis am Schlusse der Arbeit

und vereinzelten Epithelioidzellen und Leukocyten. Infiltrate auch in den tieferen Lagen in der Umgebung der Blutgefäße, Schweißdrüsen und Haarbälge. Die Epithelzapfen verschmälert und verlängert. Die Zellen des Stratum spinosum und granulosum z. T. gut erhalten und gut färbbar, z. T. jedoch undurchsichtig, trübe und unvollkommen gefärbt. Protoplasma und Kerne nur schwer voneinander abzugrenzen. Die Hornschicht stark verdickt, an mehreren Stellen deutliche Parakeratose. Nach dem Zentrum zu großer, pilzartig über das Niveau hervorragender Tumor, der peripher noch vom Epithel eben beschriebener Beschaffenheit bekleidet ist, im Zentrum Epithel völlig fehlend. Im Bereich dieser Hervorragung Zellstränge von außerordentlich mannigfaltiger Form, bald von größeren Bindegewebsmassen isoliert, vielfach durch Hornmassen getrennt, bald netzartig untereinander verflochten, die ganze Cutis durchziehend. Die Zellen dieser Komplexe zeigen deutlich Epithelcharakter, schmalen, blaßgefärbten Protoplasmaleib und großen, gut tingiblen Kern mit Kernkörperchen. Im allgemeinen ist die Form und Struktur der Zellen gut erhalten, an manchen Stellen aber als Zeichen bereits vorhandener Nekrose schlechte Färbbarkeit des körnigen, leicht gequollenen trüben Kernes und Protoplasmasaumes. Überall im Bereich der Wucherung typische Hornperlen. Zwischen den Zellsträngen vielfach Anhäufung zahlreicher Erythrocyten. Das Bindegewebe der Cutis in seiner Form durch die einwuchernden Zellstränge völlig verändert, nirgends welliger Verlauf der kollagenen Fasern sichtbar. In den oberen Lagen der Cutis, soweit sie von den wuchernden Zellsträngen noch frei sind, dichtes Infiltrat von Lymphocyten, Leukocyten, Spindelzellen und Epithelioidzellen, das sich bis in die Subcutis erstreckt, allmählich abnimmt und zuletzt nur noch schichtweise erscheint. Die elastischen Fasern völlig geschwunden, auch am Rand rarefiziert. Die Blutgefäße überall stark erweitert. Schweißdrüsen und Talgdrüsen zerstört, nur noch in den peripheren Teilen vorhanden. Haare ebenfalls nicht sichtbar.

Verlauf: Die Ulceration am Knie sowie die Vegetation am Gesäß exstirpiert, die Psoriasis mit Teersalbe behandelt.

Entlassungsbefund: Exstirpationswunden per primam verheilt. Psoriasis mit Hinterlassung braunroter Flecke abgeheilt.

Fall 2. 67jähriger Mann; seit 33 Jahren Dermatose, die von dem behandelnden Arzt für Lichen ruber acuminatus gehalten wurde. Im Verlaufe der Erkrankung manchmal 10 Jahre hindurch ohne ärztliche Kontrolle Arsenik, meist in Pillenform, manchmal auch in Form der Solutio arsenicalis Fowleri. Im letzten Jahrzehnt Erythrodermia universalis, wobei auch die Nägel in Form der Hyperkeratosis subungualis ergriffen waren. Pat. suchte jetzt die Behandlung von Herrn Geheimrat *Herxheimer* auf, der ihn schon früher ab und zu wegen der Grundkrankheit gesehen hatte.

Universelle Dermatitis exfoliativa. Was die in Rede stehende Erkrankung betrifft, so finden sich auf der Brust 2, auf dem Rücken 3 Tumoren, nach Angabe des Pat. aus kleinen, warzigen Gebilden hervorgegangen, sämtlich von runder Form, über nußgroß, leicht rötlich gefärbt, von derber Konsistenz. Lokalisation rechts vom Sternum bzw. zu beiden Seiten der Wirbelsäule, etwa in der Mitte zwischen Rücken und Sakralgegend. Die Oberfläche der Tumoren vielfach erodiert.

Histologische Untersuchung eines aus einem der Tumoren excidierten Stückchens (Färbungen nach Weigert-Elastin, mit Hämatoxylin-Eosin, Kresylechtviolett, Lugol-Mallory und Unna-Pappenheim): Am Rand in der Cutis, besonders im Stratum reticulare, geringgradige Infiltration von kleineren, z. T. auch größeren runden Zellen. Elastische Fasern z. T. zerstört, Papillen abgeflacht. Im Epithel, im Stratum spinosum die Kerne z. T. in großen Höhlen liegend. In den oberen Lagen die Zahl der Kerne erheblich vermindert. Im Stratum granulosum die

„Körnchen“ vielfach verdickt, teilweise durch Konfluenz sehr mannigfach geformt. Hornschicht stark verbreitert, ohne Parakeratose. Nach dem Zentrum hin Hornschicht bis auf 1—2 Lagen verschmälert, Epithel weitgehend pathologisch verändert. Stratum granulosum hier völlig geschwunden. Im übrigen das Epithel stark verbreitert, so daß es in breiten zylinderartigen Strängen tief in die Cutis hineindringt, vielfach durchsetzt von kleinen Rundzellen. Diese Stränge bestehen durchweg aus Zellen mit schmalem, blaßgefärbtem Protoplasmaleib und großem, bläschenförmigem Kern und Kernkörperchen, gleichen also normalen Epithelzellen. Vielfach sind die Zellen allerdings nicht rund, sondern etwas mehr in die Länge gezogen, besonders in den unteren Lagen. Mehrfach sind Teile mit gewuchertem Epithel bereits vom Bindegewebe zu rundlichen Zellkomplexen abgeschnürt. Diese bestehen im wesentlichen aus den oben beschriebenen großen Epithelioidzellen, zeigen jedoch auch Einwanderung von Leukocyten und Rundzellen, letztere umgeben besonders am Rand kranzartig das Zentrum dieser Zellkomplexe. Vereinzelt sieht man im Zentrum der abgeschnürten Stränge Zellzerfall und Bildung großer Vakuolen, in deren Mitte reichlich rote Blutkörperchen sichtbar sind, im übrigen die ganze Cutis durchsetzt von einem dichten Infiltrat von Lympho- und Leukocyten, sowie besonders zahlreich am Rande der Wucherungen Plasmazellen. Elastische Fasern im Bereich der Wucherung verschwunden, in den tieferen Lagen normalerweise vorhanden, zeigen jedoch Einlagerung von zahlreichen Lymphocyten. Blutgefäße überall erweitert. Schweißdrüsen, Haare und Talgdrüsen im Bereich der Wucherung geschwunden; am Rande des Schnittes in normaler Zahl vorhanden, aber ebenfalls von Rundzellen umgeben. Die Subcutis ohne pathologische Veränderungen.

Sämtliche Tumoren excidiert; glatte Heilung. Etwa 2 Jahre später starb der Patient, wie uns der ihn später behandelnde Arzt mitteilte, an Lebercarcinom. Keine Sektion.

Es handelt sich in unserem ersten Fall um Carcinome der Haut, die bei bestehender Psoriasis und gleichzeitiger längerer Arsenmedikation aufgetreten sind, so daß sich die Fragestellung ergibt, ob es sich hier um einen Übergang psoriatischer Efflorescenzen in Carcinome handelt oder um Carcinome, die auf dem Boden von As-Keratosen entstanden sind. Die Frage, ob es reine Psoriasiscarcinome gibt oder ob Arsenzufuhr bei der Bildung dieser Carcinome eine Rolle spielt, ist mehrfach diskutiert worden, und *Alexander* hat an Hand der von ihm zusammengestellten Fälle und auf Grund eines selbst beobachteten Falles gewisse Richtlinien aufstellen zu können geglaubt, die eine Unterscheidung zwischen Arsen- und Psoriasiscarcinomen ermöglichen sollen. So weist er alle Carcinome, die aus Arsenwarzen an den Handtellern und Fußsohlen entstanden sind, ferner solche, die von vornherein in der Mehrzahl auftreten, der Gruppe der Arsencarcinome zu, während er für solche Fälle, bei denen eine einzelne Psoriasisefflorescenz carcinomatös entartet, die Diagnose Psoriasiscarcinom in Anspruch nimmt, ohne dem Arsen eine auslösende Wirkung dabei zuzuschreiben. Doch wird in der Mehrzahl der veröffentlichten Fälle über eine zeitweilige länger dauernde Behandlung der Psoriasis mit Arsen berichtet, und in dem Rest der Fälle ist die Möglichkeit nicht von der Hand zu weisen, daß doch Zusammenhänge zwischen Arsen und Carcinombildung bestehen,

da die Angaben der Krankengeschichten in den veröffentlichten Fällen nicht so lückenlos und präzise sind, daß die früher bei Psoriasis übliche Arsentherapie mit Sicherheit auszuschließen wäre. Es ist, worauf schon *Alexander* selbst hinweist, auch keine Erklärung vorhanden, warum bei der relativen Häufigkeit selbst von inveterierter Psoriasis ohne Arsenbehandlung der Übergang in Carcinom so außerordentlich selten ist, so daß es viel wahrscheinlicher erscheint, daß dem Arsen in diesen Fällen eine wesentliche Rolle bei dem Auftreten der Carcinome zuzuweisen ist. Die ständigen Reize, die das in den inneren Organen bei jahrelangem Gebrauch deponierte und wieder ins Blut ausgeschwemmte Arsen auf die Haut ausübt, führen Veränderungen herbei, die Analogien zu den präcancerösen Dermatosen bieten, klinisch hauptsächlich Anomalien der Verhornung, wie schuppenden Efflorescenzen, Keratosen, bis zu warzenartigen Gebilden, histologisch anfangs starke Hyperkeratose und Akanthose mit entzündlichen Zellinfiltraten, später Atrophie der verschiedensten Lagen der Epidermis und Cutis. In unserem ersten Fall sind histologisch die noch jüngst von *Ullmann* betonten typischen Veränderungen des Standortes, auf denen Arsencarcinome entstehen, bestehend in Abnormitäten der Verhornung zusammen mit Zeichen von Atrophie der Epidermis und Entzündung in der Cutis, deutlich zu erkennen. Bei dem zweiten Fall handelt es sich um Entwicklung von Carcinomen aus kleinen Verrukositäten, die bei einem viele Jahre mit Arsen behandelten Lichen ruber acuminatus auftraten. Das histologische Bild zeigt uns, daß wir es wieder mit einem typischen Arsencarcinom zu tun haben, und zwar handelt es sich hier um das spätere Stadium der Veränderungen des Standortes, aus dem das Carcinom entstand, bestehend in atrophischen und vakuolären Veränderungen des Stratum spinosum, den Anomalien des Stratum granulosum im Verein mit Hyperkeratose. In der deutschen Literatur ist unseres Wissens kein Fall von reinem Lichen-ruber-Carcinom beschrieben.

Literatur.

Literatur bei *Alexander*, Arch. f. Dermatol. u. Syphilis **129**. 1921. — Außerdem *Aage*, Hospitalstidende **64**, Nr. 30. 1923. (Dänisch.) — *Bland Sutton*, Brit. med. journ. 1916. — *Dubreuilh*, Ann. de dermatol. et de syphiligr. 1910, nach Journ. des praticiens 1910, Nr. 24. — *Fordyce*, Arch. f. Dermatol. u. Syphilis **122**. 1918. — *Hamilton*, Brit. journ. of dermatol. **33**, Nr. 1. 1921. — *Heuss*, Dermatol. Zentralbl. **5**. 1902. — *Löwenberg*, Dermatol. Wochenschr. **55**. 1912. — *Nander*, Zentralbl. f. Haut- u. Geschlechtskrankh. **10**, H. 6/7. — *Nutt-Beattie* and *Pye-Smith*, Lancet 1913; Arch. f. Dermatol. u. Syphilis **117**. 1914. — *Remenovsky*, Arch. f. Dermatol. u. Syphilis **131**. 1921. — *Ullmann*, Arch. f. Dermatol. u. Syphilis **138**. 1921.

(Aus der Hautklinik des städtischen Krankenhauses zu Dortmund. [Leitender Arzt: Prof. Dr. *Joh. Fabry.*])

Beiträge zum Morbus Darier.

Von

Dr. Obermiller,
früherem Sekundärarzt der Klinik.

(Eingegangen am 12. März 1924.)

In den hier mitzuteilenden Fällen der Darierschen Krankheit interessieren der vom gewöhnlichen Typ abweichende Verlauf und die daraus sich in ätiologischer Hinsicht ergebenden Schlüsse.

Während nämlich die Anordnung der typischen Efflorescenzen im allgemeinen — allerdings mit den bekannten Prädilektionsstellen — ein ziemlich regelloses, aber stets streng symmetrisches Verhalten aufweist, sind doch schon eine ganze Reihe Fälle, mit strich- oder bandförmiger, teils symmetrischer, teils asymmetrischer Anordnung der Knötchen an den verschiedensten Körperstellen zur Beobachtung gekommen, die dann eine auffallende Ähnlichkeit mit systematisierten Hornmälern zeigten: beiden Affektionen ist dann gemeinsam das äußere Bild der Hyperkeratose und die Systematisation, sowie die kongenitale Anlage. Der bekannte Fall von *Pinkus* und *Ledermann* war durch die auffällige asymmetrische und systematisierte Anordnung in Streifen und durch seine enorme Ausbreitung und die kollossalen Wucherungen ausgezeichnet. Hierhin gehören auch die Fälle von *Camplani, Veiel,* sowie die Arbeiten von *Bellini, Gassmann,* die den Morbus Darier als Naevuserkrankung auffassen. Durch die Arbeiten von *Weismann, Meirowski, Siemens* und vor allem *Bettmann* ist die Forschung in neue Bahnen gelenkt worden, die ohne Frage viel zur Klärung beitragen. Besonders hat die von *Bettmann* empfohlene Scheidung der Genodermie und Genodermatose viel für sich. Es wird noch weiterer Untersuchungen bedürfen, um festzulegen, was alles noch in die zweite Rubrik gehört. Für den Darier ist das ebenso entschieden zu bejahen wie für viele andere Hyperkeratosen. Ferner verdienen die Beziehungen der Haut zu den endokrinen Drüsen Berücksichtigung, wobei zu bedenken ist, daß endokrine Störungen doch auch oft kongenital sind. Endlich spielt auch bei der Darierschen Erkrankung, wie bekannt, die spezifische Reaktionsfähigkeit der Haut eine Rolle.

Darier nahm ursprünglich an, daß die Knötchen in den erweiterten Ausführungsgängen der Haar- und Talgfollikel ihren Sitz haben, wobei die Mündung durch einen Hornpfropf verschlossen ist, der sich aus den Follikeln heraushebt. Daß auch beim Darier der Schweißdrüsen-

porus miterkranken kann, ist nichts Auffallendes, darauf wiesen schon *Miraczek*, *Bizzozero*, *Buzzin*, *Miethke* hin.

Nach dem Gesagten dürften die folgenden Krankheitsberichte, besonders wegen der Lokalisation, nicht des Interesses entbehren.

1. Sch., Katharina, 30 Jahre. In der Familie kein Hautleiden. Vater Trinker, früh gestorben. 8 Geschwister gesund. Patientin verheiratet, 2 gesunde Kinder. Seit dem 21. Jahr Kopfausschlag, seit mehreren Wochen auch Ausschlag über den ganzen Körper, beginnend auf der Brust.

Befund: Kräftig; reichliches Fettpolster. Innere Organe o. B. An der Stirnhaargrenze, beiden Oberschlüsselbeingegenden, in den Achselhöhlen, der unteren Sternalgegend und Magengrube bis zum Nabel, unter den stark entwickelten und schlaff herabhängenden Brüsten, in den Schenkelbeugen, der Genital- und Kreuzbeingegend ein symmetrischer, rötlichbrauner, knötchenförmiger Ausschlag. Die Knötchen teils isoliert, teils zu dichten Herden konfluiert und mit grauschwarzen Hornschuppen bedeckt, die nach Abhebung eine kleine Delle hinterlassen, in der man mit der Lupe einen zentralen Porus erkennen kann. Die erkrankte Haut fühlt sich überall reibeisenartig an und befindet sich in entzündlichem Zustand. An den Macerationsstellen unterhalb der Brüste, in den Achselhöhlen und Leisten breiige Erweichung der Hornschuppenmassen. Es besteht Juckreiz. Auffallend ist bei diesem Falle die eigenartige kranzförmige Anordnung am Bauch. Der Streifen in der Gürtelzone findet in den Hüften seinen Abschluß und steht nicht in Verbindung mit dem Ausschlag im Kreuz. Dem makroskopischen Befunde entsprach auch die histologische Untersuchung, indem der Sitz der Knötchen dem der Schweißporen entsprach und von den Dellen (Poren) ausgehende schlauchförmige, verhornte Epithelzüge den Zusammenhang der Dellen mit den Schweißdrüsenknäueln deutlich erkennen ließen. Im übrigen entsprach der Befund dem Bilde des bekannten Morb. Darier. — Mit Röntgenbestrahlung wurde merkliche Besserung erzielt, aber nur vorübergehend.

Dieselbe eigenartige Anordnung der Efflorescenzen um die Nabelgegend herum haben wir nun noch in 2 weiteren Fällen zu beobachten Gelegenheit gehabt.

2. Kr., Emilie. Seit dem 7. Lebensjahr eigenartige Hautkrankheit, die allmählich immer stärker wurde. Vater, 2 Brüder und ihr 8jähriges Kind sollen an demselben Ausschlag leiden, während die Eltern des Vaters, ihre Mutter und Schwester frei davon sind. Während der Schwangerschaft vorübergehendes Verschwinden.

Befund: Mittelkräftig in mäßigem Ernährungszustand. Innere Organe o. B. Lues latens (++). Fluor non gon. Im Gesicht, besonders Stirngegend, an den vorderen Halspartien, in den Achselhöhlen, der oberen und seitlichen Bauchgegend und den Schenkelbeugen in symmetrischer Anordnung, gelbbraune bis schmutziggraue, papulöse Efflorescenzen von Stecknadelkopf- bis Linsengröße mit kleinen, schmutzigen Hornkrusten, die in eine kleine Delle eingelassen sind. Die Knötchen sind z. T. an die Follikel gebunden, teils einzeln stehend, teils, wie in den Leisten, zu größeren Herden konfluiert. Die Haut fühlt sich reibeisenartig an. Auch hier wieder die eigenartige, kranzförmige Anordnung am Bauch, indem der in diesem Falle weniger dichte Ausschlag in einem unscharf begrenzten, breiten Reifen von oberhalb des Nabels beiderseits symmetrisch und bogenförmig nach den Schenkelbeugen und der Genitalgegend um die Nabelpartie sich herumzieht. In dem so umrahmten Teil unterhalb des Nabels bis zur Schamgegend finden sich, ebenso wie in der unteren Brusthälfte, nur vereinzelt stehende Knötchen vor.

Die histologische Untersuchung ergab Morbus Darier. Die Behandlung bestand in Röntgenbestrahlungen, auch ohne nennenswerten Erfolg.

3. Ke., Josef. In der Familie kein Hautleiden. Mit 19 Jahren krustösen Ausschlag auf dem behaarten Kopf. Mit 21 Jahren Ausschlag am Körper, von den Leisten aus beginnend.

Befund: Mittelkräftig, in mäßigem Ernährungszustand. Innere Organe o. B. Kopf und Hals frei. In beiden Achselhöhlen, rechts mehr wie links, und auf der Brust spärliche, hellbraune Knötchen. In der ganzen Magengegend vom Rippenbogen bis zum Nabel, ferner in den seitlichen Bauchpartien, den Schenkelbeugen und der Genitalgegend dichter stehende, teils gruppierte, teils konfluierte, meist an die Haar- und Talgfollikel gebundene, stecknadelkopf- bis hirsekorngroße, braunschwarze, mit rauhen Krusten bedeckte Papeln, auf beiden Seiten symmetrisch und gleich stark entwickelt. Es besteht leichter Juckreiz. Auch in diesem Falle wiederum ein Kranz dichter stehender Efflorescenzen um die Nabelgegend. Innerhalb dieses Kranzes ist die Bauchhaut auch hier nicht ganz frei, sie ist von Papeln nur spärlicher besät, so daß die Ringfigur sich noch deutlich von der stärker befallenen Umgebung abhebt. In der Lendengegend, an Ober- und Unterextremitäten finden sich nur vereinzelte Knötchen vor. Auf der Streckseite der Handgelenke flache, warzenähnliche Erhebungen. Die Finger- und Fußnägel sind längs gestreift und brüchig am freien Rand.

Bei Betrachtung des 1. Falles gewinnt man den Eindruck, daß bei dieser korpulenten Patientin die Schweiß- und Sekretbildung verbunden mit Wärme unterhalb der stark entwickelten und hängenden Brüste, sowie in der Leisten- und Axillargegend einen erhöhten Reiz ausübt und dadurch gerade an diesen Stellen zur stärkeren Entwicklung der Hyperkeratose beigetragen hat. Beim 2. Falle war die Verteilung des Ausschlages unter Berücksichtigung der gleichen Verhältnisse eine analoge: am stärksten befallen waren wiederum Axillen und Leistengegend, während wegen der gering entwickelten Mammae bei dieser grazil gebauten Patientin gerade in dieser Gegend die krankhaften Erscheinungen gegenüber dem vorigen Fall in ihrer Ausbildung bedeutend zurückgeblieben sind. Auffallend war jedoch auch hier wieder die kreisförmige Anordnung der Efflorescenzen um die Nabelgegend als Mittelpunkt. Beiden Fällen gemeinsam war ferner noch das starke Befallensein der Stirn, die als stark schwitzende Hautstelle ja bekannt ist. Dem 2. Falle ähnlich liegen die Verhältnisse beim 3. Fall.

Man kann aus dem histologischen Befunde bei dem 1. Fall die Berechtigung herleiten, ihn gewissermaßen als einen „Schweißdrüsen-Darier", einen Morbus Darier syringomatosus, zu bezeichnen. Die verhornten, den Schweißdrüsenausführungsgängen entsprechenden Epithelzapfen bilden ein Parallelbild zu den Befunden *Bizzozeros* von verhornten, bis in die Talgdrüsen hinabreichenden Epithelmassen bei ausgesprochenen follikulären Darierformen. Doch stellen sie immerhin nur Spielarten dar von mehr histologischem als klinischem Interesse; ist es doch für das ganze so wohlcharakterisierte Krankheitsbild des Morb. Darier an sich von untergeordneter Bedeutung, ob der hyper-

keratotische Prozeß sich mehr an den Talg- oder Schweißdrüsenausführungsgängen abspielt.

Die Reaktionserscheinungen der Haut pflegen im allgemeinen primär an der Cutis zu verlaufen und machen sich dann bemerkbar als Erytheme, und erst sekundär greifen sie auf die Epithelschichten über unter dem Bilde der Dermatitis; zuweilen kann aber auch der Prozeß sich vorwiegend in der Epidermis abspielen; so kann z. B. ein Ekzem des Truncus sich vergesellschaften mit einer so starken Keratosis follicularis, daß letztere die Hauptsache zu sein scheint, und doch ist sie nur eine Begleiterscheinung, die mit dem Abklingen des Ekzems wieder vollkommen verschwindet. Dieses ist zwar selten, wir haben es aber einige Male schon beobachtet, und es kann den Unerfahrenen leicht zu falscher Diagnose verleiten. Aus diesem Grunde sei hier noch kurz eine Beobachtung der letzten Zeit mitgeteilt, die klinisch keineswegs so leicht zu deuten war und zunächst auch an Morb. Darier denken ließ.

Es handelt sich um einen 7jährigen Knaben. In der Familie keine Hautkrankheiten. Pat. selbst außer Masern nie krank gewesen. Bis vor 3 Wochen war die Haut vollkommen normal; dann entstand in den Handtellern, um den Mund und unter den Augen ein leicht schuppender, am Rumpf ein knötchenförmiger und auf dem behaarten Kopf ein stark schuppender Ausschlag.

Befund: Auf dem ganzen behaarten Kopf, besonders Hinterkopf, dichte trockene, weiße Schuppenauflagerung. Im Gesicht, besonders am Nasenrücken, Ohrrand, Mund- und Augengegend, ebenfalls weißliche Schuppenbildungen. Der ganze Hals ist besetzt von dichtstehenden, kleinen, harten, Lichen accuminatusähnlichen Knötchen, die zum Teil leichte Schuppung an der Spitze zeigen. Die Haut fühlt sich reibeisenartig an. Am Körper dieselben Knötchen, besonders über dem Sternum, am Bauch in der Lendengegend, auf dem Rücken; ferner an der Dorsalseite der Oberarme und in den Achselhöhlen. Die Haut am Gesäß und an den Beinen zeigt keine Veränderungen. In den Handtellern und an den Fußsohlen ist die Haut hart, glänzend, gefurcht, wie beim hyperkeratotischen Ekzem. Der Ausschlag macht wenig Beschwerden. Allgemeinbefinden gut. Knie- und Ellenbogenstreckseiten frei.

Für die Diagnose war zu berücksichtigen: Dariersche Krankheit, Pityriasis rubra pilaris, Keratosis follicularis auf ekzematös-seborrhoischer Grundlage. Die histologische Untersuchung ergab außer Hyperkeratose nur geringe Leukocytenansammlung in den oberen Cutisschichten, klärte also den Fall weder nach der einen, noch nach der anderen Richtung auf. Bei streng trockener Behandlung nur mit Puder beschränkte sich der Ausschlag auf die nur ursprünglich befallenen Stellen und trocknete ein unter Bildung dicker Schuppenlager auf dem Kopf, im Gesicht und der Haut des oberen Thoraxumfanges. Die entzündlichen Erscheinungen gingen immer mehr zurück. Nach weiterer Puderbehandlung und einfachem warmen Bade war das Exanthem völlig abgeheilt. Durch Beobachtungen während der folgenden Wochen konnten wir uns dann noch von dem vollständigen Abklingen der Erscheinungen überzeugen.

Daß der Fall nicht so leicht zu deuten war, dafür sei noch folgendes angeführt. Bei einer Demonstration des Falles in der Dortmunder Dermatologenvereinigung waren mehrere Kollegen geneigt, eine Psoriasis anzunehmen. *Fabry*, der diesen Fall vorstellte, glaubte diese Diagnose ablehnen zu müssen, weil die kleinsten

Efflorescenzen hyperkeratotische Knötchen waren. In der Sternal- und Halsgegend waren die Efflorescenzen zu einem Plateau zusammengeflossen, so daß es in der Tat schwer war, hier überhaupt eine Diagnose zu stellen. Gegen Psoriasis sprach auch die Lokalisation, vor allem aber der weitere Verlauf derselben, der unter Puderbehandlung restlos abheilte, also die Diagnose Ekzem mit starker Hyperkeratose bestätigte. Es wurde noch einige Zeit die Puderbehandlung fortgesetzt und ein Seifenbad verordnet, wonach die Sache zu unserer und aller Überraschung abheilte, ohne eine Spur zu hinterlassen. Nach weiteren 6 Wochen hat die Heilung standgehalten. Mit der klinischen Deutung war auch die histologische Untersuchung in Einklang zu bringen; sie ergab neben starker allgemeiner Hyper- und Parakeratose diffuse lymphocytäre Zelleinlagerungen in der Cutis; stark entwickelte hyperkeratotische Pfröpfe setzen sich in die Follikel und die Schweißdrüsenpori fort.

Bemerkung zu meiner Arbeit: Über circumscriptes, planes Myxödem mit Bemerkungen über Schleim und Kalk bei Poikilodermie und Sklerodermie (Univ.-Hautklinik Breslau). Archiv f. Dermatol. u. Syphilis, Bd. 146, H. 1, S. 89—104. 1923.

Von

Heinrich Hoffmann (Breslau).

(Eingegangen am 1. März 1924.)

Auf Wunsch des Herrn Dr. *Pulay* mache ich darauf aufmerksam, daß er in seinem Buch „Stoffwechsel und Haut“ (1923) auf die Beziehungen zwischen Kalkstoffwechsel und Sklerodermie ausführlich eingegangen ist. Mir war das bei Abfassung meiner Arbeit unbekannt, wohl aber kannte ich die sonstigen Mitteilungen des Herrn Dr. *Pulay*, insbesondere die in Dermatol. Wochenschr. 1921, Nr. 39. Mit Rücksicht auf den Raum war es mir damals und ist es mir auch jetzt unmöglich, in eine Erörterung der dort niedergelegten Anschauungen einzutreten. Die Interessenten seien hiermit darauf verwiesen.

(Aus der Abteilung für Haut- und Geschlechtskranke des Wilhelminenspitals in Wien.)

Ein noch nicht beschriebenes berufliches Kennzeichen an der Haut der Schuhmacher.

Von

Prof. Dr. **Moriz Oppenheim,**
Primararzt.

Mit 1 Textabbildung.

(Eingegangen am 23. Februar 1924.)

Zu den gewerblichen Kennzeichen der Schuhmacher gehören in erster Reihe die *Schwielenbildungen* an der Flachhand und an den Beugen der Fingergelenke (vom Halten des Hammers und des Schusterkneips), an der Streckseite des rechten Oberschenkels unmittelbar über der Kniescheibe (durch das Lederklopfen), über den Sitzknochen (durch das Sitzen auf dem niedrigen, hölzernen Dreifuß), die rinnenförmigen Schwielen an den Beugefalten der Finger (durch das Durchziehen der Fäden). Die charakteristischeste Schwiele ist die oberhalb der Patella, weil sie bei keinem anderen Beruf zu finden ist. Diese Schwielenbildungen sind seit langem bekannt (siehe darüber „Die beruflichen Stigmata der Haut" von *Oppenheim* in „Die Schädigungen der Haut durch Beruf und Arbeit", herausgegeben von *Oppenheim, Rille* und *Ullmann*).

Von Hautkrankheiten, an denen die Schuster häufiger als andere Berufe leiden, seien erwähnt *Scabies*, von der *Kaposi* behauptet, daß 20% der an ihr Erkrankten Schuster seien; ferner *Tuberculosis* verrucosa cutis (*Jadassohn*) und schließlich der *Schusterdaumenkrebs (Stahr)*, der jetzt an Interesse gewinnt, da die künstliche Erzeugung des Teerkrebses gelungen ist.

Im folgenden sei eine noch nicht beschriebene Hautveränderung mitgeteilt, die ich als typisch für jene Schuster ansehe. die das Handwerk nach altem Brauche ausüben.

Man findet nämlich in der Sternalgegend, gewöhnlich in der Linie, die die beiden Mamillen verbindet, oft handbreit oberhalb und ebenso tief unterhalb dieser Linie reichend, zumeist dem Processus xiphoideus entsprechend seitwärts vom Ansatz des Musculus pectoralis begrenzt, eine

Hautzone, die oft etwas dunkler pigmentiert ist als die Umgebung. Hier zeigen sich Comedonen, bald spärlich, bald so reichlich, daß kein Follikel freibleibt. Sie sind punktförmig oder bedeutend größer, manchmal zu zweien und dreien in Gruppen vereinigt. Ferner kann man in manchen Fällen kleine braun- oder schwarzgefärbte 1—2 mm lange Stacheln in

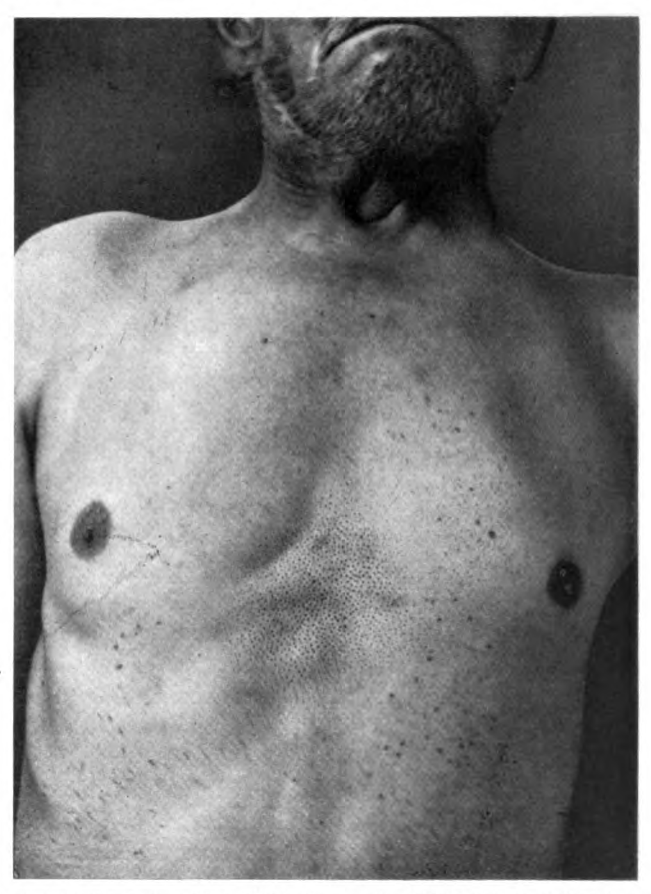


Abb. 1. Comedonenanhäufung an der Stelle des Processus xiphoideus; zum Teil Lichen spinulosus-Brust eines Schusters.

den Follikelöffnungen bemerken [Lichen spinulosus oder Trichostasis spinulosa]. In vielen Fällen bestehen sonst keine Veränderungen.

In anderen Fällen finden sich aber auch entzündliche Veränderungen wie bei Acne vulgaris: Folliculitiden, Perifolliculitiden mit Pusteln und Narben; Milien und Talgdrüsencysten. Diese entzündlichen Veränderungen stehen aber gewöhnlich nicht im Vordergrunde, auch hyperkeratotische Prozesse, wie sie zum Bilde der Pechhaut nach

O. Ehrmann gehören, fehlen oder sind nur ganz andeutungsweise vorhanden. Daß es sich hier wirklich um eine mit dem Schusterhandwerk in Zusammenhang stehende, gewissermaßen abortive, circumscripte Pechhautbildung handelt und nicht um der Seborrhöe und Acne vulgaris allein zugehörige Hautveränderungen, wird dadurch bewiesen, daß diese oft ausschließlich auf den oben begrenzten Hautbezirk beschränkt sind, ohne daß Gesicht und Rücken eine Spur von Acne vulgaris zeigen, ferner dadurch, daß diese befallene Hautstelle auch bei vorhandener Acne vulgaris viel stärkere Comedonenbildung zeigt als die Umgebung, und daß wir sie bei anderen Arbeitern und Handwerkern, selbst wenn diese an Seborrhöe und Acne leiden, nur entsprechend dem Grade der Erkrankung befallen finden, da ja die Hautstellen über dem Sternum, die vordere Schweißrinne bildend, gewöhnlich bei Acne vulgaris erkranken. Die Ursache dieser Hautveränderungen bei Schustern liegt in der Verwendung des Pechs und der Art der Arbeit. Der Schuster arbeitet gewöhnlich mit dem Schurzfell bekleidet in Hemdärmeln mit entblößter Brust, sitzt tief auf dem Dreifuß und fixiert auch mit der Mitte der Brust den durch den Knieriemen festgehaltenen Schuh, der über den Leisten gezogen ist. Das mit Pech verunreinigte Schurzfell reibt und drückt die Haut der Sternalgegend unterhalb der Mamillarlinie an derselben Stelle, wo sich bei Rhachitis die Schuster- oder Trichterbrust entwickelt. Dadurch entsteht die lokale Pechhaut in den verschiedensten Graden, je nachdem eine Prädisposition durch Seborrhöe in geringerem oder höherem Grade vorhanden ist.

Es reiht sich also die Hyperpigmentation, Comedo- und Folliculitisbildung der Haut der unteren Sternalgegend den übrigen beruflichen Kennzeichen der Schuster als neues Stigma an.

Untersuchungen über den Bacillus Ducrey.

I. Herstellung und Eigenschaften eines Antistreptobacillenserums.
II. Cutireaktion beim Ulcus molle. Ihre Verwertung zur Diagnose.

Von

Doz. Dr. J. Reenstierna.

(Aus dem Staatlichen Bakteriologischen Laboratorium zu Stockholm [Vorstand: Dr. *C. Kling*], dem Institut Pasteur in Tunis [Vorstand: Dr. *Ch. Nicolle*] und aus den syphilidologischen Kliniken zu Stockholm [Vorstand: Prof. *J. Almkvist*] und zu Rio de Janeiro [Vorstand: Prof. *F. Terra*].)[1]

Mit 14 Textabbildungen.

(*Eingegangen am 15. Januar 1924.*)

I. Teil.

Herstellung und Eigenschaften eines Antistreptobacillenserums.

I. Einleitung.

Die gewöhnlichen Behandlungsmethoden des weichen Schankers geben im allgemeinen zufriedenstellende Resultate. Sie bedienen sich vornehmlich chemischer Präparate, von welchen eine große Anzahl empfohlen wurde. Die besten sind unserer Ansicht nach Carbolsäure in konzentrierter Lösung, Jodoform und die Kupfersalze. Noch günstigere Resultate erhält man durch die Thermotherapie.

Schon vor der Entdeckung des *Ducrey*schen Bacillus hatten *W. Boeck* (1872) und *Aubert* (1883) erkannt, daß das infektiöse Agens des Schankereiters gegen die Wirkung der Wärme sehr empfindlich ist. *Aubert* konnte konstatieren, daß die Virulenz verschwinde, wenn der Eiter 1-Stunde einer Temperatur von 42—43° oder durch 16—18 Stunden 38° ausgesetzt war. *Welander* hat (1885) beobachtet, daß bei mit Ulcus molle Behafteten, wenn sie eine fieberhafte Erkrankung, z. B. eine Pneumonie akquirierten, die Schankergeschwüre sehr rasch vernarbten. *Welander* und *Aubert* haben konstatiert, daß Hautimpfungen mit Schankereiter bei hoch Fiebernden gewöhnlich resultatlos blieben.

Mehrere Behandlungsmethoden gehen auf diese Beobachtungen zurück (*Aubert* u. a. mit heißen Bädern usw., *Audry* mit strahlender Wärme). Die in Schweden am meisten verwendete von *Welander* gibt ausgezeichnete Resultate. Man bedient sich dabei eines eigens hierfür konstruierten Apparates. Das in einem Reservoir erwärmte Wasser fließt in ein Bleirohr, das man um die Schankerläsion herum-

[1]) Außerdem haben wir noch Material für diese Studie erhalten aus der syphilidologischen Klinik von Dr. *K. Marcus*, der Poliklinik für Stockholm Nord u. a. Die Ausführung dieser Arbeit wurde durch die Subventionen der „*Knut- und Alice-Wallenberg-Stiftung*" und der *schwedischen Regierung* ermöglicht.

winden kann. Zwischen Haut und Rohr eine mit Wasser oder einer gleichzeitig antiseptisch wirkenden Lösung von Kupfersulfat getränkte Kompresse. Die Temperatur des Wassers in dem Rohr ist im Niveau des Schankers ungefähr 41°. Reinigung der Geschwüre in 2—3 Tagen. Jedoch muß sich der Pat. zu dieser Behandlung in ein Spital aufnehmen lassen. *J. Almkvist* hat deshalb die Methode vereinfacht: Kleiner, wenig kostspieliger elektrischer Apparat mit einem abnehmbaren Kontakt; dabei häusliche Behandlung möglich. Die Wärme wird in einem elektrischen Draht erzeugt, der wie das Bleirohr *Welanders* auf die erkrankte Partie appliziert wird (Thermometer und Rheostat zur Kontrolle und Regulierung der Temperatur).

Bei *jeder* örtlichen Behandlung eines weichen Schankers muß man *immer* vor allem anderen die unterminierten Ränder mit dem scharfen Löffel und der Schere entfernen und den Grund reinigen, damit das Heilmittel die Bacillen, die meistens ziemlich tief im Gewebe sitzen, wirksam angreifen kann. Das kann nicht nachdrücklich genug hervorgehoben werden. Die Außerachtlassung dieses technischen Momentes ist wohl häufig die Ursache der Erfolglosigkeit bei den serpiginösen Formen. Man kann ja nicht erwarten, daß die Streptobacillen durch die antiseptische Wirkung des verwendeten Mittels getötet werden, wenn dieses mit den Keimen nicht in Kontakt kommt. Wir müssen aber zugeben, daß es häufig trotz einer sehr rationellen Technik nicht gelingt, die tiefste Schicht zu erreichen, in die der Bacillus Ducrey eingedrungen ist. Diese unangenehme Erfahrung haben wir mehrmals bei experimentellen weichen Schankern gemacht, bei welchen der Prozeß im subcutanen Fettgewebe der Haut rapid fortschritt — auch an uns selbst (am linken Vorderarm) 1918, 1919.

Auf weit größere Schwierigkeiten als beim Ulcus stößt man, sobald die Bacillen in die Lymphdrüsen eingedrungen sind und hier den Bubo hervorgerufen haben.

Es ist eine große Zahl von Behandlungsmethoden für die Schankerbubonen angegeben worden, ein Umstand, der wie *Waelsch* hervorhebt, an sich schon beweist, daß sie nicht völlig befriedigend sind. Die chirurgische Entfernung der Lymphdrüsen ist zu brutal. Die Heilung ist auch im Falle des Erfolgs für den Patienten zu teuer erkauft. Die Methode hat mindestens 3 große Nachteile: 1. Langdauernde Behandlung, bevor die Operationswunde heilt; 2. Entfernung der Lymphdrüsen der Leiste und daher evtl. Folgen der Lymphstauung; 3. die Narbe bleibt immer sichtbar. Etwas weniger brutal ist die einfache Eröffnung des Herdes, aber auch sie ist noch mit zweien der obenerwähnten Nachteile behaftet. Die chirurgischen Verfahren, abgesehen von einer sehr kleinen Incision zur Evakuierung, sind also zu verwerfen. Keines entspricht unseren Forderungen einer raschen Heilung und der Erhaltung der Hautdecke und des Drüsenapparates.

Von den zahlreichen, nicht chirurgischen Methoden besteht die einfachste in feuchten Kompressen. Sie ist manchmal nicht ohne Erfolg. Häufig verwendet man Injektionen antiseptischer Substanzen in die Bubonen, nach vorheriger Punktion und Aspirationsentleerung (*Welander* mit einigem Nutzen: Injektionen von benzoesaurem Quecksilber 1 : 100; *Lang* Silbernitrat 0,5—1 : 100. *Arning* wäscht die Höhle mehrmals mit 5 proz. Carbolwasser und injiziert dann 10 proz. Jodoformglycerin. *Neisser* füllte die Bubohöhle mit 10 proz. Jodoformvaselin). Mit diesen

Methoden erhält man manchmal eine sehr rasche Heilung, sehr oft bleibt aber die Behandlung ungenügend, wahrscheinlich weil die antiseptischen Substanzen nicht mit den Bacillen in Kontakt kommen. Außerdem müssen die Injektionen oft wiederholt werden.

Die lokale Thermotherapie hat bei den Bubonen nicht so gute Resultate ergeben wie bei den offenen Geschwüren, da der Schutz der Hautdecke die Wärme verhindert, bis in die Tiefe vorzudringen. *Welander* erhielt keinen zufriedenstellenden Effekt von seinem Vorgehen, bevor der Bubo nicht incidiert war. Es ist ferner versucht worden, die Ducreyschen Bacillen im Bubo unter Verwendung einer ganz anderen Methode durch Wärme zu zerstören: nämlich durch Erhöhung der Körpertemperatur. Zu diesem Zwecke hat *Almkvist* 1915 Injektionen von Tuberkulin und von nucleinsaurem Natron vorgenommen, wie es auch schon bei der progressiven Paralyse und einigen anderen Psychosen geschehen ist. Mehrere Autoren versuchten andere fiebererregende Präparate, z. B. Injektionen von Gonokokken und abgetöteten Typhusbacillen oder von Milch[1]) usw. Diese Methoden geben oft ausgezeichnete Resultate, aber häufig lassen auch sie im Stich, wie *Almkvist* selbst hervorhebt. Der Grund des Mißlingens muß wohl darin liegen, daß die Temperatur sich nicht in allen Partien des Bubo genügend lange so hoch hält, daß alle Mikroben getötet würden.

Von anderen Behandlungsmethoden wären zu erwähnen: das Verfahren *Fontans*; die Behandlung mit X-Strahlen; die von *Mc. Donagh*: Injektionen mit Intramin und Trimin und solche von Terpentin sowie Salvarsan. Ferner die Behandlungsweise *Itos*, Impfungen mit einem Streptobacillenvaccin, die er in 12 Fällen von Bubonen mit guten Resultaten versucht hat. Es ist zu bedauern, daß *Ito* nicht mehr Fälle behandelt hat. Die geringe Zahl der Kranken, die dieser Therapie unterzogen wurde, ermöglicht kein Urteil über den Wert der Behandlung[2]).

Es gibt also viele verschiedene Behandlungsarten der Bubonen. Im Krankenhaus St. Göran zu Stockholm hat man seit den Zeiten *Welanders* nahezu alle möglichen Methoden versucht, ohne aber bessere Resultate zu erzielen, als sie die Statistik der Jahre 1914—1919 aufweist, nämlich eine durchschnittlich *einmonatige* Behandlungsdauer bis zur *völligen* Heilung des Bubos, mit einer Variationsbreite von einigen Tagen bis zu mehreren Monaten. Diese Tatsache beweist zur Genüge, daß wir noch keine sicheren Methoden besitzen.

Unter den obenerwähnten Heilverfahren schien uns die Erzeugung einer *Erhöhung der Körpertemperatur* beim Patienten, sowohl wegen der Logik des zugrundeliegenden Gedankens als wegen der guten Resultate besonders ansprechend. Es schien uns jedoch einer Ergänzung bedürftig. Wir vermuteten, daß es von Vorteil wäre, es mit der Einwirkung eines anderen Faktors, am besten der eines Antikörpers zu verbinden. Wir hatten diesbezüglich bereits günstige Erfahrungen machen können gelegentlich des Gebrauchs eines von uns hergestellten Antigonokokkenserums. Bei Verwendung dieses Serums konnten wir konstatieren, daß die wärmeempfindlichen Gonokokken, bei einer Ar-

---

[1]) Diese Präparate wirken vielleicht auch noch auf eine andere Weise auf die Bacillen des weichen Schankers als durch Steigerung der Temperatur des Patienten.

[2]) *Stümpke*, der eine geringe Anzahl von Schankerbubonen mit einem streptobacillären Vaccin behandelte, hat nicht so gute Erfolge erhalten wie *Ito*, aber er hat ebenso wie *Cruveilhier* und *Frei* eine deutliche Einwirkung des Mittels auf das Ulcus molle beobachtet.

thritis z. B., leichter zugrunde gehen, wenn die Antikörper des Serums durch eine Erhöhung der Körpertemperatur unterstützt werden. Warum nicht dasselbe Vorgehen auf die in gleicher Weise gegen die Wärme empfindlichen Streptobacillen anwenden? Die „innere Wärme", die erhöhte Körpertemperatur des Kranken, scheint an sich nahezu hinzureichen um die Ducreyschen Bacillen zu töten. Mit Hilfe eines wirksamen Antikörpers gegen diese durfte man hoffen, sie sicherer vernichten zu können. Diese theoretischen Überlegungen veranlaßten uns, an die Herstellung eines Antispreptobacillenserums zu gehen. Es war dies ein Problem, das noch ungelöst war.

Der Japaner *Ito*, der sich mit dem Studium der Ducreyschen Bacillen befaßte, hatte allerdings einige schwache Versuche in diesem Sinne gemacht. Er injizierte 2 Kaninchen eine Emulsion von abgetöteten Streptobacillen in das Peritoneum. Jedes Tier erhielt 3 Impfungen in steigenden Dosen mit 5tägigen Intervallen; 15 Tage nach der letzten Injektion wurde das Tier zur Ader gelassen. Es zeigte sich, daß das Serum keine bactericiden Eigenschaften besaß. Unserer Ansicht nach konnte er mit einer so schwachen Immunisierung kein wirklich wirksames Serum erhalten.

II. Verfahren zur Herstellung eines Antistreptobacillenserums.

1. *Kulturen des Ducreyschen Bacillus.*

Die Isolierung des Bacillus Ducrey ist nicht ganz leicht. Für unsere Versuche haben wir ein aus Kaninchenblut-Agar bestehendes Substrat benützt, nach den Angaben von *Besançon*, *Griffon* und *Le Sourd*, aber mit einigen Modifikationen.

Unser Nährboden wird auf folgende Weise hergestellt: 1. Verflüssigung von 60 ccm 3% Nähragar in einem Kolben; 2. Abkühlung bis 60°; 3. Zusatz von 30 ccm defibrinierten Kaninchenblutes; 4. diese Mischung durch 5 Minuten im Wasserbad (60—63°) gehalten; 5. zu je 5 ccm in Reagenzröhrchen verteilt, schräg gestellt; 6. die Proberöhrchen dürfen nicht zur Kontrolle der Sterilität in den Brutschrank gebracht werden.

Für die Isolierung sollte der Nährboden am Tage der Herstellung benützt werden. Für die Passagen sind aber Röhrchen verwendbar, die 1 Woche alt sind, wenn man sie im Eisschrank hält.

Das beschriebene Substrat ist das einzige, auf dem wir den Bacillus Ducrey isoliert erhalten haben. Selbst darauf ist uns die Kultur aber nie mit Eiter von einem primären weichen Schanker gelungen. Solches Material hat uns nur Kulturen von ubiquitären Bakterien (Staphylokokken) und einer Mikrobe ergeben, die dem Diphtheriebacillus nahesteht. Das häufige Vorkommen dieses letzteren verdient hervorgehoben zu werden.

Zur Isolierung des Bacillus Ducrey ist es notwendig, Impfschanker anzulegen. Gewöhnlich haben wir 3—4 auf den linken Vorderarm des Patienten eingeimpft. Diese Lokalisation scheint uns die zweckmäßigste. Beim Vorderarm ist es nämlich leicht, die Behandlung durch Eintauchen in recht heißes Wasser vorzunehmen.

Nach der Einimpfung Verband. Nach 2 Tagen in der Regel Pusteln an jeder Impfstelle. Häufig ist aber eine oder mehrere dieser Pusteln bereits offen, was ihre Verwendung zur Isolierung des Bacillus Ducrey unmöglich macht. Die nicht geöffneten Pusteln werden mit einer Schicht Jodtinktur bestrichen. Darauf entfernen wir die Hautdecke der Pustel mittels einer ausgeglühten Nadel. Mit Hilfe einer kleinen Curette heben wir den Eiter unter ziemlich starkem Druck aus der Pustel und machen dann die Aussaat, indem wir mit einer Platinöse 10—20 Röhrchen, besonders ihr Kondenswasser mit dem Material beschicken. Da die experimentellen weichen Schanker im allgemeinen eine starke Tendenz zur Ausbreitung zeigen, muß die Behandlung sehr sorgfältig sein, wenn man den Patienten nicht unangenehmen Folgen aussetzen will. Wir bedienen uns jetzt immer der Behandlung mit dem Antistreptobacillenserum, kombiniert mit lokaler Wärmeapplikation (Apparat Almkvist).

Die besäten Tuben werden in den Brutschrank gebracht (35—37°). Bei Untersuchung nach 24 Stunden zeigen manche trotz der beschriebenen Vorsichtsmaßregeln Verunreinigungen (Staphylokokken usw.). Von den anderen bleiben einige steril, in den meisten aber ist nach Ablauf der 24 Stunden eine Reinkultur des Bacillus Ducrey zu konstatieren[1]). Man findet ihn dann im Kondenswasser in Ketten, und zwar in solchen von unbedeutender Länge und auch in ziemlich langen. Nach 48 Stunden sind die Ketten bereits sehr lang, und auf der unteren Partie der Oberfläche des festen Nährbodens sind häufig bereits kleine Kolonien erschienen. Mit den Kolonien und dem Kondenswasser macht man dann Passagen auf mehrere Röhrchen. Zweimal ist bei unseren Versuchen die erste Passage mißlungen. Von der zweiten Generation an gehen die Überimpfungen in der Regel gut vonstatten. In der dritten Passage sieht man auf der ganzen Oberfläche des Nährmediums eine Schicht von konfluierenden körnigen Kolonien. Diese Beobachtung steht im Widerspruch zu dem, was darüber in den bakteriologischen Handbüchern zu lesen ist, nach denen die Kolonien des Streptobacillus stets isoliert blieben. Bisher haben wir die Überimpfungen täglich vorgenommen, da sie manchmal nach 48 Stunden nicht gelangen. Wir haben derzeit (Juni 1923) in Stockholm einen solchen Stamm des Bacillus Ducrey in der 348. Passage erhalten.

Kürzlich hat *Ch. Nicolle* neue Nährböden zur Konservierung des Streptobacillus gefunden. Er kann die Kultur mit ihnen mindestens 3—4 Wochen lebend erhalten. Zwei Stämme, die wir im Dezember 1922 im Institut Pasteur zu Tunis isoliert haben, sind bis heute (Juli 1923) erhalten.

---

[1]) Von 18 Versuchen zur Isolierung des Bacillus Ducrey (aus experimentellen weichen Schankern) sind 12 geglückt, 10 in Stockholm und 2 in Tunis. Bei den anderen Versuchen waren alle Röhrchen verunreinigt oder sind steril geblieben.

2. Immunisierung von Tieren.

Wegen der Schwierigkeiten, die es macht, genügende Quantitäten von Kulturen des Bacillus Ducrey zu gewinnen, haben wir für die Immunisierung Tiere mittlerer Größe: Schafböcke genommen. Die Injektionen wurden in die Venen mit einer Emulsion von Streptobacillen in physiologischer Kochsalzlösung vorgenommen. Die Kulturen von 1—3 Stämmen, deren wir uns bedienten, waren teils frische, lebende, teils ziemlich alte, abgestorbene. Mit sehr schwachen Dosen beginnend, injizierten wir jeden 2. oder 3. Tag ansteigende Mengen, entsprechend dem Plan, nach dem wir bei der Herstellung eines Antigonokokkenserums vorgegangen waren. Bei Erreichung starker Dosen starben mehrere von unseren Tieren am Tage nach der Einimpfung. Zur Feststzllung der Dosen bedarf es einiger Übung. Sobald wir zu großen Dosen gelangt waren, begannen die Tiere abzumagern und zu erkranken. Die Immunisierung erforderte ungefähr 6 Wochen. 9 Tage nach der letzten Injektion wurde das Tier zur Ader gelassen. Das so erhaltene Serum filtrierten wir durch ein Heim-Filter und versetzten es mit 0,5 : 100 Carbolsäure. Dann wurde es auf seine Sterilität, besonders auf das Fehlen von Tetanussporen geprüft und endlich in Ampullen à 10 ccm gefüllt.

III. Experimentelle Untersuchungen über das Antistreptobacillenserum.

1. Bindung des Komplements.

Die Widdersera, die sämtlich in Stockholm mit Verwendung von schwedischen Streptobacillen gewonnen waren, wurden bezüglich der Komplementbindung geprüft — teils im Schwedischen Bakteriologischen Staatslaboratorium, teils im Institut Pasteur zu Tunis. Als Antigen wurden aus Stockholm stammende Streptobacillen verwendet, entweder solche, die zur Immunisierung der Schafböcke gedient hatten, oder andere Stämme. Außerdem wurden schließlich noch 2 Stämme verwendet, die wir in Tunis isoliert hatten (einer von einem Beduinenmädchen, der andere von einem russischen Flüchtling). Mit der letzteren Untersuchung sollte besonders konstatiert werden, ob die Antikörper des schwedischen Serums zu den afrikanischen Stämmen ebenso paßten wie zu den schwedischen.

Die als Antigen verwendeten Mikroben, in der Regel aus 24stündigen Kulturen stammend, wurden in physiologischer Kochsalzlösung mit oder ohne Zusatz von Carbolsäure (0,5 auf 100) emulgiert. Es wurden auch carbolversetzte Emulsionen benützt, die 6 Monate vorher hergestellt und in Fläschchen im Eisschrank aufbewahrt waren. Jeder Bindungsreaktion wurde eine Austitrierung von Amboceptoren, Antigen, Komplement vorausgeschickt. Das Serum wurde durch $^1/_2$ Stunde bei 56° inaktiviert. Im übrigen war die Technik die usuelle.

Alle unsere untersuchten Sera haben das Komplement sehr gut gebunden. Die Grenzen der *kompletten Bindung* waren:

1. Serum 0,025 ccm,
Antigen 0,25 ccm von der Streptobacillenemulsion,
Komplement 0,1 ccm und
2. Serum 0,010 ccm,
Antigen 0,04 ccm von der Streptobacillenemulsion,
Komplement 0,08 ccm.

Im Institut Pasteur in Tunis hat eines unserer Seren eine nahezu komplette Bindung bis zur Dosis 0,005 ccm gegeben.

Wir haben betreffs der Bindung keine Differenz zwischen den schwedischen und afrikanischen Streptobacillen finden können, was indirekt die Einheitlichkeit des Bacillus Ducrey beweist.

2. *Andere Eigenschaften des Serums.*

Das *Agglutinationsvermögen* des Serums konnte nicht genau bestimmt werden, da die Streptobacillenemulsion schon normalerweise körnige Flocken aufweist. Eine *präcipitierende* Fähigkeit war nicht deutlich. Die Laboratoriumsarbeiten zur Konstatierung der präventiven Eigenschaften sind mangels geeigneter Versuchstiere mißglückt. Meerschweinchen überlebten eine intrakardiale Injektion des Inhaltes von 5 Röhrchen lebender, 24 Stunden alter Streptobacillen. In einer nicht publizierten Beobachtung von *Ch. Nicolle* starb ein erwachsener Affe (Macacus innuus) 11 Tage nach intrakardialer Einimpfung der lebenden 24stündigen Kultur eines einzigen Röhrchens. Bei der Autopsie erwiesen sich die Organe als steril.

IV. Klinische Anwendung.

Durch die Komplementbindungsprobe hatten wir konstatieren können, daß unser Serum reichlich wirksame Antikörper gegen den Bacillus Ducrey enthielt. Unser wichtigstes Ziel war es, zu untersuchen, ob diese Antikörper sich für die Behandlung der streptobacillären Infektionen ebenso wirksam zeigen würden.

Unsere Beobachtungen erstreckten sich auf etwa 20 Schankerbubonen. Das Resultat unserer Versuche war wie folgt: Im Gefolge einer Intraglutäalinjektion von 10 ccm Serum (bei gespannten, schmerzhaften Bubonen mit geröteter Haut) stellte sich am Tage nach der Injektion eine deutliche Besserung ein; die Schmerzen nahmen ab oder verschwanden, die Schwellung und Rötung gingen zurück[1]). Die Besserung war unter der Wirkung wiederholter Injektionen anhaltend. Aber ebenso wie bei unseren Versuchen mit dem Antigonokokkenserum zur Behandlung von Komplikationen der Blenorrhagie hatten wir auch hier den Eindruck, daß es sich nur um eine Neutralisation von Toxinen und um eine temporäre Abschwächung der Ducreyschen Bacillen handelte; diese selbst scheinen nicht sicher abgetötet zu werden.

Tatsächlich haben wir letzthin (durch eine stärkere Immunisierung der Schafböcke) ein hochwertigeres Serum erhalten. Aber die Antikörper

---

[1]) Diese Besserung erfolgt nicht nach einer Injektion von normalem oder Antigonokokken-Widderserum oder von Antidiphtherieserum vom Pferd.

allein, wie die fiebererregenden Substanzen allein scheinen für die *rasche Sterilisierung des Bubos, womöglich durch eine einzige Injektion*, nicht zu genügen.

Das prinzipielle Ziel unserer Arbeit haben wir indes erreicht: *Wir erhielten ein Serum, das wirksame Antikörper gegen den Bacillus Ducrey besitzt.* Wir mußten nur, dem Plan entsprechend, den wir aufgestellt hatten, seine Verwendung zur Behandlung mit der „inneren Wärme" kombinieren. Zu diesem Zweck fügten wir dem Serum eine gewisse, empirisch festgestellte Quantität verschiedener fiebererregender Substanzen zu (nucleinsaures Natron, abgetötete Typhusbacillen usw.). Wir haben uns schließlich zum Gebrauch der letzteren entschlossen. Dieses Präparat (Antistreptobacillenserum: abgetötete Typhusbacillen), das wir hier von jetzt ab schlechtweg mit dem Namen Serum bezeichnen wollen, und das auf der Vereinigung von *Antikörpern* mit *fiebererregenden Substanzen* basiert ist, haben wir zur Behandlung der streptobacillären Infektion in den Fällen verwendet, über die wir in dieser Arbeit berichten.

Tatsächlich haben die letzten Sera, die wir herstellten, einen höheren therapeutischen Wert gezeigt. Da die Quantität der Typhusbacillen (stets von denselben Stämmen) konstant war, können wir annehmen, daß die Ursache dafür in einem größeren Reichtum an Antikörpern lag. Die Komplementbindung war bei ihnen viel stärker als bei den früheren.

Zuletzt haben wir im allgemeinen eine rasche komplette Heilung nach einer einzigen Injektion von 10 ccm Serum erhalten. Früher waren 2 Injektionen nötig gewesen. Wir halten die letztere Zahl indes immer noch für zweckmäßiger.

Die Einspritzungen wurden unter den gewöhnlichen Vorsichtsmaßregeln in die Glutäen gemacht. Gewisse alarmierende Reaktionen, zweifellos durch die Anwesenheit der Typhusbacillen bedingt, glauben wir auf das Eindringen der Nadel in eine Vene zurückführen zu müssen. Wir bedienen uns deshalb nunmehr der subcutanen Injektion (in der Glutäalgegend).

Wenn 2 Injektionen nötig sind, gibt man die 2. erst nach 2—3 Tagen. Hat man die 2. erst nach längerer Zeit zu verabreichen, nach 1 Woche oder später, so soll man wegen der Anaphylaxie erst eine kleine Serumquantität ($^1/_2$ ccm) einspritzen, um den Patienten antianaphylaktisch zu machen. Aus demselben Grund muß man vor jeder Behandlung zu eruieren versuchen, ob der Kranke vorher schon Widderserum erhalten hat.

Wenn der Bubo bei Beginn der Behandlung Fluktuation zeigt, muß man immer einen kleinen Einschnitt ($^1/_2$ cm) machen und den Eiter ausdrücken — ebenso, wenn sich die Fluktuation zwischen der 1. und 2. Injektion einstellt (wie man das häufig beobachtet). Es ist nämlich

anzunehmen, daß die Antikörper des Serums die inmitten der Eitermassen liegenden Bacillen nicht erreichen. Auch bedarf die Heilung längerer Zeit, wenn der eingeschlossene Eiter nicht evakuiert ist. Hat man es mit vorher incidierten Bubonen oder mit Schankergeschwüren zu tun, so muß man zunächst die unterminierten Ränder entfernen und den Geschwürsgrund reinigen (s. oben). In diesen stark angegriffenen Partien ist die Blutzirkulation zweifellos schlecht, und die Antikörper kommen mit den Streptobacillen nicht in Kontakt. Eine oder mehrere Stunden nach der Injektion des Serums beobachtet man gewöhnlich Schüttelfrost; die Temperatur steigt bis zu 38—41°. Bei den meisten Fällen übersteigt die Temperatur nicht 39,5 und ist am nächsten Tag nur wenig über der Norm. Eine Temperatur von 38—39° vor dem Beginn der Behandlung erscheint uns nicht als Kontraindikation. Während der Temperaturerhöhung gibt man natürlich keine antipyretischen Mittel.

An der Stelle der Injektion entsteht eine schmerzhafte Schwellung, die ungefähr 2 Tage anhält; dann kann der Kranke wieder seiner gewohnten Beschäftigung nachgehen.

Gewöhnlich ist auch eine vorübergehende Empfindlichkeit in den Lymphdrüsen der betreffenden Leiste zu beobachten (Irritation durch die Typhusbacillen). Um (bezüglich der Schmerzen) die Wirkung des Serums auf die streptobacilläre Infektion richtig beurteilen zu können, ist es zweckmäßig, die Seruminjektion ad nates nicht auf derselben Seite zu machen, an welcher der Bubo sitzt. Manchmal sind allerdings Bubonen in beiden Leisten zu konstatieren[1]).

Ungefähr in der Hälfte der serumbehandelten Fälle haben wir einen Kompressivverband über dem Bubo angelegt (mit oder ohne Tränkung der Kompressen in Burowscher Lösung). Zur Diagnose der Natur der Infektion haben wir uns in der Regel der Cutireaktion bedient (s. unten).

Gewöhnlich soll man die Behandlung im Krankenhaus vornehmen. Häufig haben wir sie aber an Kranken gemacht, die nicht das Bett hüteten. Wir empfahlen dann dem Patienten, sich gleich nach der Injektion nach Hause zu begeben, um sich zu Bett zu legen, und forderten ihn auf, sich nach 2 Tagen wieder bei uns vorzustellen.

Wir wollen nun über einige von den mit Serum behandelten Fällen (153 Fälle von Bubonen usw.) berichten.

1. *Nicht offene Bubonen*[2]).

Fall 1. 21 jähr. Laufbursche. *Weiche Schanker und Bubo inguin. sin.* Schanker seit $2^1/_2$ Wochen, Bubo seit 10 Tagen. Cutireaktion positiv. 3. III. 1919. Auf der Corona glandis und auf dem Präputium je ein Schanker von Erbsengröße

[1]) Nach *Cederkreutz* u. a. sind die Bubonen in $^1/_6$ der Fälle bilateral. Wir haben dies nicht so häufig beobachten können.

[2]) Jene Bubonen inbegriffen, die nur eine sehr kleine Hautöffnung (nach Incision oder Spontanperforation) zeigten.

mit aufgeworfenen Rändern und belegtem Grunde. In der linken Leiste ein faustgroßer Tumor mit geröteter Hautdecke und großer Empfindlichkeit. In seinem Zentrum eine wenig ausgebreitete Fluktuation, der Rest hart. Intraglutäale Injektion von 10 ccm Serum. Die höchste Temperatur nach derselben 39,8°. 4. III. Röte, Schwellung und Schmerzhaftigkeit haben beträchtlich nachgelassen. Punktion und Eiteraspiration. 8. III. Die Besserung ausgesprochener. Vornahme einer neuerlichen Injektion von 10 ccm Serum. Temperaturmaximum 39,7°. 10. III. Hautfärbung wieder normal. Schmerzen gänzlich verschwunden. Von der Infiltration nur einige kleine Knötchen übrig. Die Geschwüre vernarbt.

Fall 2. 46jähr. Arbeiter. *Weicher Schanker und Bubo inguin. dxt.* Geschwür seit 3 Wochen, Bubo seit 12 Tagen. Cutireaktion positiv. 3. XI. 1919. Auf dem Präputium ein großes Geschwür, in der rechten Leiste ein stark schmerzhafter Tumor von Faustgröße. Fluktuation in der unteren Partie. Die Haut gerötet. 4. XI. Kleine Incision des Bubo, Ausdrücken des Eiters. Intraglutäalinjektion von 10 ccm Serum. Applikation von Jodoformäther auf das Geschwür. Maximum der Temperatur nach der Injektion 40°. 6. XI. Die Schmerzen verschwunden. Die Schwellung stark zurückgegangen. 10. XI. Vom Bubo nur mehr einige, sehr kleine schmerzlose Knötchen nachweisbar. Die Haut noch ein wenig gerötet und schuppend. Das Geschwür beinahe vernarbt.

Fall 3. 31jähr. Kommissionär. *Weiche Schanker und Bubo inguin. sin.* Geschwüre seit 2 Wochen, Bubo seit 8 Tagen. Cutireaktion positiv. 13. XII. 1919. Am Innenblatt des Präputiums 2 kleine Geschwüre, in der linken Leiste ein Drüsenpaket von der Größe eines Hühnereis, sehr hart und sehr schmerzhaft. Die Haut wenig gerötet. Intraglutäalinjektion von 10 ccm Serum. Temperaturmaximum nach der Injektion 40,3°. Die Geschwüre werden mit Kupfersulfatsalbe behandelt. 15. XII. Bubo schmerzlos und kleiner. 17. XII. Neuerliche Injektion von 10 ccm Serum. Maximaltemperatur 38,6°. Applikation von Airol und Campher auf die Geschwüre. 20. XII. Vom Bubo nur mehr einige erbsengroße, völlig schmerzlose Knötchen übrig. Die Geschwüre vernarbt.

Fall 4. 24jähr. Schiffsoffizier. *Weiche Schanker und Bubo inguin. sin.* Geschwüre bestehen seit 2 Wochen, Bubo seit 10 Tagen. Cutireaktion positiv. 27. XII. 1919. Auf der Corona glandis mehrere bis erbsengroße Geschwüre. In der linken Leiste ein entzündliches Ödem von Handtellergröße, in dessen Zentrum eine hühnereigroße Geschwulst. Stark ausgesprochene Empfindlichkeit, gerötete Haut. Im Zentrum der Geschwulst wird eine 2 cm lange Incision gemacht und der Eiter ausgedrückt. Intraglutäale Injektion von 10 ccm Serum. Maximaltemp. 40°. Kupferpaste auf die Geschwüre. 29. XII. Das entzündliche Ödem verschwunden, der zentrale Tumor bis auf Taubeneigröße zurückgegangen. Die Empfindlichkeit hat abgenommen. 2. I. 1920. Neuerliche Injektion von 10 ccm Serum, intraglutäal. Maximaltemp. 39,5°. 5. I. 1920. Vom Bubo ist nur ein kleiner indolenter Knoten zurückgeblieben. Die Incisionsöffnung und die Geschwüre sind vernarbt.

Fall 5. 23jähr. Tischler. *Weiche Schanker und Bubo inguin. sin.* Geschwüre und Bubo seit ungefähr 2 Wochen. Cutireaktion positiv. 6. I. 1920. Auf der Corona glandis mehrere kleine Geschwüre. In der linken Leiste ein Tumor von Handgröße, im Zentrum fluktuierend und sehr schmerzhaft. Die Haut gerötet. Punktion und Eiteraspiration. Intraglutäale Injektion von 10 ccm Serum. Maximaltemp. 39°. Kupferpaste auf die Geschwüre. 7. I. Die Geschwulst bis auf Hühnereigröße verkleinert, schmerzlos. Die Haut noch ein wenig cyanotisch. Geschwüre gereinigt. 9. I. Bubo bis auf einen kleinen schmerzlosen Knoten verschwunden. Geschwüre nahezu vernarbt. 14. I. Der zurückgebliebene kleine Knoten scheint zu erweichen. Um ihn zur Resorption zu bringen, wird (nach subcutaner Einspritzung von $^1/_2$ ccm Serum, um den Patienten antianaphylaktisch zu machen)

eine dritte intraglutäale Injektion von 10 ccm Serum gemacht. Maximaltemp. 39°. 19. I. Die Geschwüre sind vernarbt. Vom Bubo nur eine kleine schmerzlose Induration fühlbar.

Fall 6. 19jähr. Mechaniker. *Weiche Schanker, Bubonuli und Bubo inguin. sin.* Geschwüre 3 Wochen, der Bubo 14 Tage alt. Cutireaktion positiv. 16. II. 1920. Präputium und Haut des Penis ödematös. Frenulum zerstört. Nächst diesem ein erbsengroßes Geschwür. Auf dem Rücken des Penis ein Bubonulus von Bohnengröße, ulceriert, von einer sehr schmerzhaften, infiltrierten Partie umgeben. Auf Druck erscheint übelriechender Eiter. An der Wurzel des Penis eine ähnliche, aber kleinere Ulceration. In der linken Leiste eine taubeneigroße, wenig schmerzhafte Geschwulst. 17. II. Die Ränder des Geschwürs werden gereinigt. Intraglutäale Injektion von 10 ccm Serum. Maximaltemp. 40,5°. 19. II. Die Geschwüre in Vernarbung. Infiltration und Schmerzhaftigkeit der Lymphknoten vermindert. Geringe Sekretion. Behandlung der Geschwüre mit Chlorwasser und dann mit Airol und Campher. 21. II. Neuerliche intraglutäale Injektion von 10 ccm. Maximaltemp. 39,8°. 23. II. Vom Bubo nur ein kleiner indolenter Knoten übrig. 26. II. Die Schanker sind beinahe vernarbt. Die Ulcerationen der Bubonuli sind im Begriff zu vernarben. Der Kranke muß das Spital verlassen.

Fall 7. 27jähr. Arbeiter. *Weicher Schanker und Bubo inguin. sin.* Schanker seit 3 Wochen, Bubo seit 15 Tagen. Cutireaktion positiv. 24. II. 1920. Auf dem Präputium ein kleines, sehr schmerzhaftes Geschwür. In der linken Leiste eine beinahe hühnereigroße, schmerzhafte, nicht fluktuierende Geschwulst. Die Haut gerötet. Intraglutäale Injektion von 10 ccm Serum. Maximaltemp. 39,2°. Kupferpaste auf das Geschwür. 26. II. Der Bubo heute nur mehr mandelgroß, wenig schmerzhaft. Applikation von Airol und Campher auf das Geschwür, das ein gutes Aussehen zeigt. 27. II. Neuerliche intraglutäale Injektion von 10 ccm Serum. Maximaltemp. 39°. 2. III. Vom Bubo ist nichts mehr zu fühlen. Das Geschwür vernarbt.

Fall 8. 23jähr. Arbeiter. *Weiche Schanker und Bubo inguin. dxt.* Schanker seit 1 Monat, Bubo seit 1 Woche. Cutireaktion positiv. 16. III. 1920. Auf der rechten Seite des Präputiums ein kleines Geschwür. Links ein anderes auf dem Wege zur Vernarbung. In der linken Leiste eine Geschwulst von der Größe einer kleinen Birne. Keine Fluktuation. Starke Schmerzen. Haut rot. Intraglutäale Injektion von 10 ccm Serum. Höchste Temperatur nach der Injektion 39,9°. 18. III. Der Bubo ist jetzt schmerzlos, kleiner. 20. III. Vom Bubo ist nur ein sehr kleines Knötchen zurückgeblieben. Die Geschwüre vernarbt.

Fall 9. 22jähr. Arbeiter, Mulatte. *Weicher Schanker und Bubo inguin. dxt.* Schanker und Bubo existieren seit 1 Monat. Cutireaktion positiv. 3. VIII. 1920. Auf der Corona glandis ein kleines Geschwür. In der linken Leiste eine kleinfaustgroße Geschwulst, sehr hart und schmerzhaft. Subcutane Injektion von 10 ccm Serum. Maxmaltemp. 39°. 5. VIII. Bubo derzeit schmerzlos, um die Hälfte kleiner 7. VIII. Der Bubo heute, nur 4 Tage nach der Seruminjektion, nahezu verschwunden. Das Geschwür vernarbt. 10. VIII. Der Kranke wird, gänzlich geheilt, aus dem Spital entlassen.

Fall 10. 25jähr. Leutnant. *Weiche Schanker und Bubo inguin. sin.* Schanker seit 10 Tagen, Bubo seit 1 Woche. Cutireaktion positiv. 3. X. 1922. Auf der Corona glandis 3 kleine, unreine Geschwüre. In der linken Leiste eine hühnereigroße Geschwulst, sehr schmerzhaft, nicht fluktuierend. Die Haut gerötet. Subcutane Injektion von 10 ccm Serum in die Glutäalgegend. Höchste Temperatur nach der Injektion 38,5°. Nach gründlicher Reinigung der Geschwüre Applikation von 10proz. Jodoformvaselin. 5. X. Bubo vollkommen schmerzlos, bis auf Tauben-

eigröße verkleinert. Die Geschwüre zeigen ein gutes Aussehen. 10. X. Bubo völlig verschwunden; die Wunden vernarbt.

Die zur völligen Heilung eines geschlossenen Bubos erforderliche Zeit war im Mittel etwas über 1 Woche. Mehrere Fälle waren schon nach einigen Tagen geheilt; es waren aber auch große Bubonen zu beobachten, die ungefähr 15 Tage brauchten. Rezidive kamen nicht vor.

Die 2 folgenden Fälle zeigen geschlossene Bubonen, bei welchen die Serumbehandlung vollständig versagte. Aber die anfangs auf Schankerinfektion gestellte Diagnose wurde später als irrig erkannt. Es handelte sich bei diesen Fällen in Wirklichkeit um Staphylokokkeninfektionen.

Fall 11. 21 jähr. Seemann. *Geschwür am Penis und Bubo inguin. sin.* Die Wunde besteht seit 3 Wochen, der Bubo seit 12 Tagen. 24. XII. 1919. Auf der Corona glandis eine klein erbsengroße Erosion. In der linken Leiste ein Tumor von der Größe eines Hühnereies; sehr schmerzhaft und von geröteter Haut bedeckt. Intraglutäale Injektion von 10 ccm Serum. Maximaltemp. nach der Injektion 39,1°. 27. XII. Keine Besserung. Das Resultat einer vorgenommenen *Cutireaktion* ist *negativ.* Aussaat vom Eiter des Bubo auf Agar-Agar gibt eine reichliche *Staphylokokkenkultur.*

Fall 12. 19 jähr. Seemann. *Bubo inguin. dxt.* Bubo seit 1 Monat. Der Patient hatte 2 Geschwüre, die jetzt vernarbt sind. 16. I. 1920. In der rechten Leiste Tumor von der Größe eines Gänseeies. Er ist halbweich, im Zentrum fluktuierend und ein wenig schmerzhaft. Die Haut ist rot. Intraglutäale Injektion von 10 ccm Serum. Die Maximaltemp. 38,8°. 18. VIII. Keine Besserung. Die *Cutireaktion* war auch in diesem Fall *negativ.* Aussaat von Eiter des Bubos auf Agar zeigt zahlreiche Kolonien von *Staphylokokken.*

Wir haben noch 5 analoge Fälle beobachtet sowie einen Fall von syphilitischem Bubo, bei welchen das Serum versagte. Diese Fälle demonstrieren indirekt, daß die Wirkung des Serums ausgesprochen spezifisch ist.

2. *Weit offene Bubonen.*

Fall 1. 29 jähr. Student. *Bubo inguin. dxt. im Gefolge eines weichen Schankers.* Der (incidierte) Bubo besteht seit 15 Tagen. Der Patient hat einen weichen Schanker gehabt, der jetzt vernarbt ist. Cutireaktion positiv. 31. XII. 1919. In der rechten Leiste ist eine 3 cm lange Wunde zu sehen, in deren Zentrum man ein Drüsenpaket von der Größe eines kleinen Hühnereies palpieren kann. Der Tumor ist schmerzhaft. Die Wunde zeigt ein schankerartiges Aussehen. Die Ränder werden mit der Schere entfernt, und der Grund wird mit dem scharfen Löffel gereinigt. Jodoformäther. Intraglutäale Injektion von 10 ccm Serum. Maximaltemp. 39,5°. 1. I. 1920. Die Geschwulst ist vollkommen schmerzlos und kleiner geworden. 3. I. Das Aussehen der Wunde ist nicht völlig befriedigend. Es wird eine neuerliche intraglutäale Injektion von 10 ccm Serum vorgenommen und gleichzeitig lokale Wärmeapplikation begonnen (Apparat Almkvist). Maximaltemp. 39,9°. 5. I. Infiltration nahezu verschwunden. Die Wunde gereinigt und stark verkleinert. Airol und Campher. 10. I. Geheilt entlassen.

Fall 2. 37 jähr. Ingenieur bekam im Dezember 1918 einen weichen Schanker, der rasch heilte. 3 Wochen später entstand in der linken Leiste ein Bubo. Dieser wurde bis zum Januar 1920 mit allen möglichen Mitteln (Messer, Paquelin, Jodo-

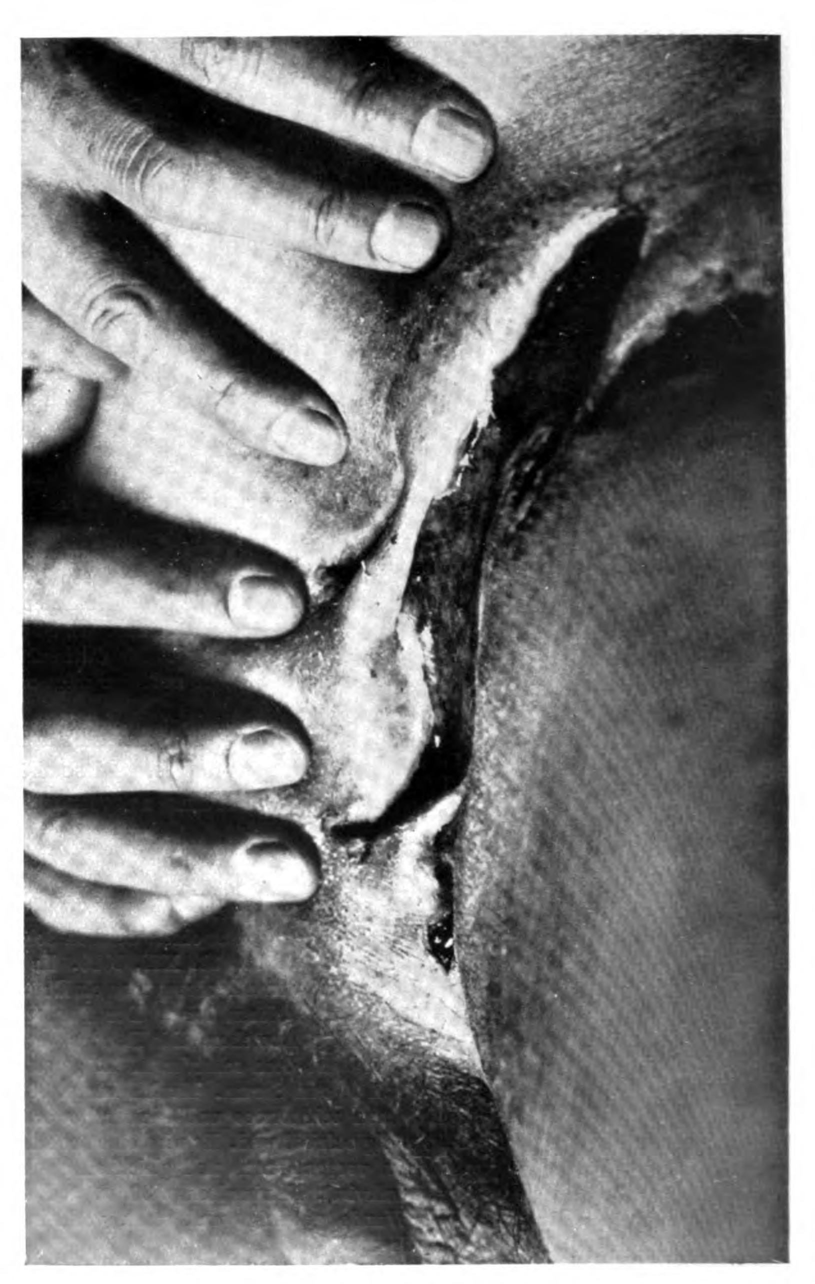


Abb. 1.

form- und Kupferpräparate, Carbolsäure, 20 proz. Höllensteinlösung, Wärme usw.) von mehreren Ärzten behandelt. Am 2. I. 1920 war der Befund folgender: Allgemeinzustand sehr herabgesetzt. Pat. hat Pantopon und Morphium seit mehreren Monaten erhalten. In der linken Leiste findet sich eine 24 cm lange Geschwürshöhle, deren größte Breite 4 cm beträgt (Abb. 1). Im oberen Teile eine 7 cm tiefe Tasche mit schankrösem Grunde (Bauchmuskulatur). Aus der Tasche kommt eine reichliche Menge mißfarbigen, schmierigen Sekrets hervor. Intensive Empfindlichkeit. Ferner finden sich noch drei stark empfindliche, schankröse Buchten. Die Mitte der Geschwürshöhle, die aus dem Lig. Pouparti besteht, ist im großen und ganzen rein.

Um die Art der Infektion festzustellen, wurden folgende Proben ausgeführt: Inokulation mit Geschwürssekret wurde an zwei anderen Stellen der Haut vorgenommen. 2 Tage danach waren typische, ziemlich große Schankerpusteln zu sehen (Abb. 2), von denen her Streptobacillus ulceris mollis in Reinkultur erhalten wurde (Abb. 3). Cutireaktion fiel sehr stark positiv aus (Abb. 4). Nachdem also festgestellt worden, daß noch nach 13 Monaten Streptobacilleninfektion im Gange war, wurde Pat. am 9. I. 1920 in die syphilidologische Klinik des Karolinischen Instituts (Prof. Dr. *Almkvist*) aufgenommen. Er erhielt auf die Geschwürsoberfläche schwache Kupferlösung und feuchte Wärme, und gleichzeitig wurde eine Injektion von 15 ccm Serum verabreicht. Schon am Tage darauf war eine frappante Wendung eingetreten. Die Empfindlichkeit fast verschwunden, wenig Sekretion, das Geschwür bedeutend reiner. Nach Wegschneiden einiger Hautbrücken und unterminierter Ränder (Kupferpaste daselbst) wurde noch eine Injektion von 10 ccm Serum verabfolgt. Am 12. I. (also 3 Tage nach Beginn der Behandlung): Alle Empfindlichkeit verschwunden, das ganze Geschwür rein, kaum eine Sekretion. Einige Epithelinseln beginnen aufzusprießen, 8 Tage nach der Aufnahme, den 17. I., verließ Pat. das Krankenhaus mit einem reinen, unempfindlichen, in voller Heilung begriffenen Geschwür. Die Heilung ist dann normal fortgeschritten. Am 31. I. war der größere Teil des Geschwürs überhäutet. Die Tasche war jetzt nur $^1/_2$ cm tief. Andauernd keine Empfindlichkeit. Pat., der vor der Behandlung mit dem Serum viele Monate hindurch Fieber gehabt hat, hat nach der Entlassung aus dem Krankenhaus die ganze Zeit über normale Körpertemperatur gehabt; er geht nun (seit 1 Woche) seiner Arbeit wie gewöhnlich nach. Also: *Eine 13 Monate alte, noch sehr virulente Ulcus-molle-Infektion wurde in einigen Tagen behoben.*



Abb. 2.



Abb. 3.

Unserer Ansicht nach ist dieses gute Resultat hauptsächlich dem Serum zu verdanken, wobei jedoch die lokale Wärmeapplikation dessen Wirkung begünstigte[1]).

Bei den Fällen mit spontan aufgebrochenen oder incidierten Bubonen hat die Serumbehandlung nicht so beweiskräftige Resultate gegeben wie bei den geschlossenen Bubonen. Man hat allerdings immer eine



Abb. 4.

gute Wirkung auf die Infiltration konstatieren können, was aber die Ulceration betrifft, so war die Wirkung unsicher. Wir sind deshalb der Ansicht, daß man die Serumbehandlung immer in Kombination mit lokaler, in erster Linie mit Wärmebehandlung vornehmen muß und nie vergessen darf, die Geschwüre gut zu reinigen. Die zur Heilung offener Bubonen notwendige Zeit ist natürlich größer als die für geschlossene Bubonen erforderliche. Darin liegen die Nachteile des chirurgischen Eingriffs.

[1]) Andererseits war der Patient während der letzten 4 Monate 3 mal täglich mit Wasser von 50° behandelt worden.

3. Einfache und serpiginöse Schanker.

Auf die Schanker selbst hat das Serum gleichfalls eine gute Wirkung. Viele sind durch diese Behandlung allein geheilt worden. In der Regel aber genügt das Serum für die offenen Läsionen nicht. Man muß es mit einer lokalen Behandlung verbinden. Vor seiner Anwendung ist es nötig, die Ränder und die Granulationen des Geschwürs, wie oben erwähnt, zu reinigen. Die Wichtigkeit dieser Maßregel wird durch folgenden Fall demonstriert:

Im Sommer 1922 hatten wir einige Inokulationsschanker am Oberschenkel eines Patienten erzeugt, um die Kultur der Ducreyschen Bacillen zu ermöglichen. Die Geschwüre waren nicht groß. Wir hatten sie deshalb nur mit Jodoformvaselin behandelt. Eines der Geschwüre vergrößerte sich jedoch, und binnen weniger Tage hatte die Höhlung die Größe einer kleinen Apfelsine erreicht. Ein Kollege nahm da eine Injektion von 10 ccm Serum vor und leitete Wärmebehandlung ein, ohne aber die Ränder des Geschwürs zu entfernen und seinen Grund zu reinigen. Die Unterlassung dieser Vorsichtsmaßregel hatte zur Folge, daß die Höhle an Größe zunahm; weder das Serum noch die Wärme hatten die nötigen Vorbedingungen für ihre Wirkung gefunden. In Wiederaufnahme der Behandlung entfernten wir die Ränder mit der Schere und kratzten den Grund sorgfältig mit dem scharfen Löffel aus (die Höhle war da so groß wie eine kleine Faust). Dann injizierten wir 10 ccm Serum und applizierten lokale Wärme. Am nächsten Tage war das rapide Vordringen des Schankers aufgehalten.

Was die lokale Therapie betrifft, sollte man, wenigstens bei großen Geschwüren, nach dem Prinzip *Welanders* Wärmebehandlung anwenden. Die anderen Methoden (Jodoform, Kupfersalze usw.) genügen nicht immer. Als Beweis mögen folgende 2 Beobachtungen angeführt sein:

Im Dezember 1922 hatten wir in Tunis bei einem Beduinenmädchen und einem Russen am Vorderarm je 4 weiche Schanker experimentell erzeugt. Am 2. Tag waren bei der ersteren die Geschwüre klein, beim letzteren außerordentlich groß (die Kultur der Ducreyschen Bacillen war in beiden Fällen gelungen). Zur Lokalbehandlung verwendeten wir bei beiden nach gründlicher Reinigung der Geschwüre 10% Jodoformvaselin; sodann erhielten sie eine Injektion von 10 ccm Serum. Beim Beduinenmädchen waren 2 Tage später die Geschwüre schmerzlos und zeigten ein gutes Aussehen, die Heilung ging rasch vor sich. Beim Russen beobachtete man anfangs ein gleiches Resultat; nach einigen Tagen aber zeigten 3 von den Geschwüren vom neuen schankerartiges Aussehen. Es bedurfte zweier weiterer Seruminjektionen um, Vernarbung zu erzielen. Hätte man in diesem Fall lokale Wärme verwendet, so wäre, unserer Ansicht nach, eine einzige Seruminjektion ausreichend gewesen.

Portugiesischer Arbeiter, 44 Jahre alt. *Phagedänischer, serpiginöser Schanker.* Ist seit $2^1/_2$ Jahren ohne Resultat mit allen möglichen Mitteln behandelt worden (Jodoform, Silbernitrat, absoluter Alkohol, Wärme usw.). 18. VIII. 1920. In Ausstrichspräparaten und Schnitten Ducreysche Bacillen. Cutireaktion stark positiv. An 4 Stellen Eiterimpfung in die Haut des Patienten: typische Schankergeschwüre. 9. IX. Aufnahme in die syphilidologische Klinik Prof. *Terras.* Serpiginöse Geschwüre über das untere Drittel der seitlichen Bauchpartien und das obere Drittel der Oberschenkel (Abb. 5). Neben Partien in voller Entwicklung, vernarbte, ähnlich Verbrennungsnarben. Am unteren Teil der rechten anterolateralen Region des Abdomens ein kreisrundes Geschwür mit aufgeworfenen Rän-



Abb. 5.

dern und granulierendem Grund; unmittelbar daneben, distal, eine Zone weißlicher Narben. Nach außen von der Spina iliaca ant. sup. und über der Trochantergegend ovale Geschwüre vom gleichen Aussehen. In der Schamgegend kleine, ausgebauchte Geschwüre. In der rechten Inguino-Cruralregion eine ausgebreitete, harte, fibröse Narbe. Auf dem oberen Drittel des rechten Oberschenkels großes Geschwür (23 cm Länge, 4 cm Breite) von Halbmondform mit buchtigen aufgeworfenen Rändern und rotem, mit dickem Eiter bedeckten Grund (durch Konfluenz dreier benachbarter entstanden). Nach außen davon und ein wenig höher gleiches viereckiges Geschwür. Oberhalb eine lineare Läsion, von kleinen vernarbten Partien unterbrochen. In der oberen Schamregion ein zirkuläres Geschwür von 3 cm Durchmesser.

In der vorderen linken Partie des Abdomens gleichfalls 5 runde oder viereckige typische Ulcerationen und Narben.

Außerdem 3 experimentelle weiche Schanker (einer oberhalb der Spina iliaca ant. sup. und 2 auf dem Schenkel).

Geschwüre im allgemeinen sehr schmerzhaft.

Therapie. 9. IX. Gründliche Behandlung mit dem scharfen Löffel und Schere unter lokaler Anästhesie. Die unterminierten Ränder entfernt, der Grund gereinigt. Waschung mit 2proz. Kupfersulfatlösung. Danach subcutane Injektion von 20 ccm antistreptobacillärem Serum. 10. IX. Die heftigen Schmerzen nahezu verschwunden. Höchste Temperatur nach der Injektion 39,2°. Verband mit Kompressen mit einer 2proz. Kupfersulfatlösung. 11. IX. Geschwüre reiner. Waschung mit heißem Wasser. Airol und Campher. 12. IX. Schmerzen vollständig verschwunden. Suppuration stark vermindert; neue, rote Granulationen. Jodoform. Airol und Campher. 15. IX. Die kleinen Geschwüre beginnen zu vernarben. Die anderen schmerzlos, ohne Sekretion und in Überhäutung. Ihr Grund mit dem Silberstift tuschiert. 17. IX. Die kleinen Geschwüre vollständig vernarbt, die großen gehen der Vernarbung entgegen. Kauterisation mit Silbernitrat. 27. IX. Links sind alle Geschwüre vernarbt. Rechts schreitet die Epidermisation fort. 30. IX. Alle lokale Behandlung bis auf sterilen Verband beiseitegelassen. 30. X. Alle Geschwüre vernarbt. 27. XI. Dauerndes Wohlbefinden[1]).

V. Wert des neuen Heilmittels.

Wie bereits oben erwähnt, geben einige der bei Schankerbubonen gebräuchlichen Behandlungsmethoden häufig vorzügliche Resultate. Gelegentlich versagt aber die Behandlung mit diesen Methoden vollständig, und es kommt auch nach anscheinender Heilung gelegentlich zu Rezidiven, die dann eventuell zu einer chirurgischen Behandlung mit allen bereits erwähnten Konsequenzen führen. Die durchschnittliche Behandlungsdauer venerischer Bubonen betrug bisher, nach mehreren Statistiken, *einen Monat.*

Anders die Resultate der Serumbehandlung. Es widerstrebt uns, ein Heilmittel, das wir selbst erzeugt, anzupreisen; da aber bereits mehrere Ärzte die neue Behandlung approbiert haben, mögen wir vielleicht ihre Meinungen zitieren.

---

[1]) „Dieser Fall", schreibt *Silva Araujo,* „scheint uns besonders beachtenswert da er ein guter Beweis für die Wirksamkeit des Serum Reenstierna ist. Es handelt sich um eine Affektion, die $2^1/_2$ Jahre zurückdatiert und bei der alle angewendeten Mittel versagt hatten." Archivos Brasilieiros de Medicina 1922, Nr. 2.

Almkvist sagt, „alle derart behandelten, auf Schanker zurückgehenden Bubonen sind sehr rasch geheilt“[1]). Dieselbe Behandlung hat *K. Marcus*, der sie in seinem Spital verwendet, immer „mit erstaunlicher Schnelligkeit komplette Heilung“ ergeben[1]).

Allerdings ist es einige Male vorgekommen, daß sehr große Bubonen (von Handgröße) zu ihrer völligen Resorption eine Zeit von 14 Tagen oder mehr erfordert haben. Die Schmerzen und anderen funktionellen Symptome waren jedoch viel früher beseitigt. In der Regel aber waren die virulentesten Bubonen nach ungefähr 1 Woche verschwunden[2]). *Die Durchschnittszahl* für die Behandlungsdauer mit dem Serum ist also *ein wenig mehr als eine Woche*. Wenn der Patient das Spital verläßt, ist er wirklich geheilt. Eine Rezidive ist — wenigstens unseres Wissens — niemals vorgekommen[3]). Endlich gewinnt der Kranke bei dieser Behandlung den doppelten Vorteil, daß keine Narben zurückbleiben, und daß er seine Lymphdrüsen behält.

Das Gesagte bezieht sich nur auf die geschlossenen Bubonen. Bei vorher incidierten Bubonen oder solchen, die infolge von Vereiterung eine große Zerstörung der Haut zeigten, war die zur vollen Heilung nötige Zeit länger, besonders die zur Vernarbung erforderliche. Was die Wirkung des Serums betrifft, so verschwindet die Infiltration des Bubos gewöhnlich sehr rasch, aber die Serumbehandlung allein ist (wie dies auch für das Ulcus selbst jder Fall ist) nicht jimmer ausreichend. Man muß also die kombinierte Behandlung verwenden, die vorzügliche Resultate gibt (wie bei den schweren Fällen in Stockholm und Rio de Janeiro)[4]). Die Serumbehandlung ist freilich auch mit gewissen Unannehmlichkeiten verbunden: Schüttelfrost, Fieber, Schmerzen an der Injektionsstelle usw., aber diese sind ohne Bedeutung im Vergleich zu den Vorteilen der Methode: *Sehr rasche und vollständige Heilung*.

Vom *sozialen* Standpunkt hat die Serumbehandlung mehrere Vorteile. Beispielsweise eine Gemeinde wie die von Stockholm hat die von einer venerischen Krankheit befallenen Patienten kostenfrei im Krankenhaus zu behandeln. Wenn die Individuen, die Schankerbubonen hatten, das Spital jetzt durchschnittlich *nach einer Woche oder etwas darüber*, statt nach einem Monat, verlassen können, so macht diese Gemeinde eine ganz merkliche Ersparnis.

Die rasche Heilung eines Bubos hat aber auch noch einen anderen sozialen Wert. Das Gemeinwesen wird nicht durch lange Zeit wertvoller Energie beraubt, sei es im bürgerlichen oder im militärischen Leben, während eines Krieges z. B.

---

[1]) Aus dem Schwedischen übersetzt.

[2]) Manchmal bleibt natürlich ein kleiner schmerzloser Knoten zurück.

[3]) Wir rechnen hier nicht einige Fälle, bei welchen ein altes Serum verwendet worden war, um zu eruieren, wie lange es seinen therapeutischen Wert bewahrt.

[4]) Im allgemeinen sollte man immer mehrere Methoden kombinieren. Die Aufgabe des Arztes ist ja, den Kranken zu heilen, nicht die Superiorität einer besonderen Methode zu beweisen.

Silva Araujo, der auf der syphilidologischen Klinik von *Terra* in Rio de Janeiro den Wert unseres Serums geprüft hat, sagt u. a. in einer Sitzung der Brasilianischen Medizinischen Gesellschaft[1]): „Bevor ich über die vorzüglichen Resultate berichte, welche wir hier mit der Behandlungsmethode *Reenstiernas* erzielt haben, möchte ich ihre großen Vorteile hervorheben. Bekanntlich ist der weiche Schanker hierzulande, besonders bei der armen Bevölkerung, sehr häufig. Wenn er an sich von geringerer Bedeutung ist, wird er ernst durch seine gewöhnliche Komplikation: den Bubo. Das Leiden entreißt seine Opfer ihrer Beschäftigung und zwingt sie zur Ruhe. Die Behandlung ist immer langwierig, und in jedem Fall von Bubonen ist der Kranke genötigt, die Arbeit mindestens durch einen Monat auszusetzen."
„Auch vom militärischen Standpunkt ist das durch das Serum Reenstierna gewonnene Resultat von großer Wichtigkeit. Während des letzten Krieges mußte eine große Zahl von Kombattanten die Reihen verlassen, um wegen venerischer Erkrankungen das Spital aufzusuchen. Die Serotherapie der streptobacillären Infektion, welche die notwendige Heilungsdauer eines Schankerbubos in einem Fall auf 4 Tage reduziert hat (auf der Klinik *Terra* geheilter Fall) und sie im Mittel auf die Dauer einer Woche beschränkt, muß die besondere Aufmerksamkeit unserer militärärztlichen Kollegen erregen."

VI. Zusammenfassung.

1. Durch eine relativ lange fortgesetzte Behandlung von Schafböcken mit intravenösen Injektionen von Kulturen Ducreyscher Bacillen ist es dem Verf. gelungen, ein Immunserum zu erhalten, welches das Komplement gut bindet. Das agglutinierende Vermögen des Serums konnte nicht genau bestimmt werden, da die streptobacilläre Emulsion normalerweise körnige Zusammenballungen zeigt. Laboratoriumsversuche, die auf die Feststellung der präventiven Eigenschaften abzielten, sind mangels geeigneter Versuchstiere fehlgeschlagen.

2. Das Serum hat eine deutliche Einwirkung auf die durch den Bacillus Ducrey hervorgerufenen entzündlichen Prozesse. Im allgemeinen haben die durch einen Bubo verursachten Schmerzen vom Tage nach einer Seruminjektion abgenommen oder sind vollständig verschwunden, Schwellung und Rötung sind zurückgegangen. Die Bacillen aber werden durch die Antikörper des Serums nicht sicher abgetötet.

3. Dieses Verhalten steht im Einklang mit den Beobachtungen, die der Verf. im Laufe mehrerer Jahre bei einem von ihm hergestellten Antigonokokkenserum gemacht hat. Die Antikörper des Serums bedürfen noch einer unterstützenden Wirkung. Eine solche erhält man, wenn man gleichzeitig mit der Serumbehandlung eine Erhöhung der Temperatur des Patienten hervorruft. Die Gonokokken werden dann durch die hohe Körpertemperatur geschwächt und infolgedessen dann durch die Antikörper leichter zerstört.

4. Dasselbe Prinzip ist für die Behandlung mit Antistreptobacillenserum zur Verwendung gekommen. Es wurde dem Serum eine gewisse

[1]) Archivos Brasileiros de Medicina Nr. 10, 1920.

Quantität abgetöteter Typhusbacillen zugesetzt, die imstande sind, eine Temperaturerhöhung hervorzurufen, gegen welche die Ducreyschen Bacillen sehr empfindlich sind.

5. Dieses auf das Prinzip Antikörper-Fieberwirkung basierte Präparat wurde bei 153 Fällen von Schankerbubonen angewendet. In der Mehrzahl der Fälle wies der Patient auch Schanker auf.

6. Dabei ergaben sich folgende Resultate: Fast alle nicht offenen oder nicht vorher incidierten Bubonen heilten vollständig sehr rasch, in 5—10 Tagen, im Mittel in etwas über 1 Woche. Am Tage nach der Injektion ist die Wirkung gewöhnlich frappant. In der Regel machen wir 2 Injektionen mit einem Intervall von 3—5 Tagen; mitunter nur eine, ausnahmsweise 3. Während die Injektionen anfangs intramuskulär vorgenommen wurden, geben wir sie jetzt intracutan (in der Glutäalgegend), um die Venen zu vermeiden. In keinem Fall ist ein Rezidiv eingetreten.

7. In 8 Fällen schien das Verfahren völlig zu versagen. Bei genauerer Untersuchung der Bubonen (das Geschwür war meist schon vernarbt), konnten wir konstatieren, daß die Diagnose irrig war. In 7 von diesen Fällen ergab die Aussaat des Eiters auf Agar reichlich Staphylokokken. Im 8. Fall war der Bubo ein syphilitischer. Die Cutireaktion gab in allen diesen Fällen ein negatives Resultat. Die Tatsache, daß diese 8 Fälle nicht beeinflußt wurden, ist ein Beweis für die spezifische Wirkung des Serums auf den Bacillus des weichen Schankers.

8. Das Antistreptobacillenserum übt auch auf den Schanker eine sehr günstige Wirkung aus. In einer gewissen Zahl von Fällen vernarbt er unter dem alleinigen Einfluß dieser Behandlung. Meist aber wird die Heilung auf diese Weise nicht erreicht. Man muß dann daneben lokale Methoden applizieren; besonders wichtig ist die vorhergehende Reinigung des Geschwürsgrundes und Wegschneidung seiner Ränder. Die Heilung vollzieht sich dann sehr rasch.

9. Eine Mittelstellung zwischen dem intakten Bubo und dem Ulcus (also zwischen dem geschlossenen und offenen Prozeß) hat in seiner therapeutischen Beeinflußbarkeit der vorher incidierte oder mit großer Zerstörung der Hautdecke vereiterte Bubo. Auch bei ihm wirkt das Serum sehr rasch auf die Infiltration. Die Oberfläche der Ulceration muß aber in der obenerwähnten Weise behandelt werden. Besonders zu empfehlen ist die Thermotherapie.

10. Die Nachteile der Serumbehandlung sind: Schüttelfrost, Temperaturerhöhung nach der Injektion, Schmerzen an der Impfstelle durch einige Tage, Empfindlichkeit der regionären Lymphdrüsen.

11. Die Behandlungsdauer der Schankerbubonen, die nach mehreren Statistiken durchschnittlich 1 Monat und mehr betragen hatte, wurde auf *etwas über eine Woche* reduziert.

II. Teil.

Cutireaktion beim weichen Schanker. Ihre Verwendung zur Diagnose.

1913 hat *Ito* untersucht, ob die mit dem Bacillus Ducrey infizierten Individuen eine positive Cutireaktion aufweisen. Er benutzte eine Streptobacillenemulsion, die folgendermaßen hergestellt war: Zwei Röhrchen Streptobacillenkultur auf Kaninchenblutagar, die sich 24 Stunden bei 37° gut entwickelt hatte, wurden in 1 ccm physiologischer Kochsalzlösung (mit 0,5 proz. Carbolsäure) emulgiert, nach 2 stündiger Erhitzung auf 60° auf Sterilität kontrolliert, davon einige Tropfen unter die Haut des Armes injiziert (sehr feine Nadeln, um jede mechanische Irritation zu vermeiden).

Bei seinen Untersuchungen (nur an 27 Individuen) kam er zu folgenden Resultaten: 1. Elf, die niemals eine streptobacilläre Infektion durchgemacht hatten, negativ. 2. Von 5 Patienten mit floriden Schankern 2 positive, 3 sehr stark positiv. 3. Elf Patienten mit weichen Schankern und Bubonen stark positiv; an der Inokulationsstelle fast immer eine Pustel.

Nach der Ansicht *Itos* ist diese Cutireaktion spezifisch, und er meint, daß sie für die Diagnosenstellung auf streptobacilläre Infektionen eventuell von Wert sein könne.

Trotz dieser Schlüsse haben weder *Ito* noch, unseres Wissens, irgendein anderer Forscher diese Frage näher studiert. Aus den Beobachtungen *Itos* (16 mit Schankerläsionen behaftete Patienten und 11 Kontrollfälle) lassen sich aber keine sehr sicheren Schlüsse ziehen.

Und doch handelt es sich hier um eine wichtige Frage. Bekanntlich beobachtet man häufig Bubonen, deren kausale Geschwüre schon geheilt sind. Der Kranke selbst weiß dann oft nicht, daß er ein Ulcus gehabt. In dieser Situation ist eine zweifellose Diagnose ohne Kultur vom Buboneneiter unmöglich. Im allgemeinen diagnostizieren die Ärzte aber in solchen Fällen: Schankerbubonen. Daraus kann sich eine Unterschätzung der Behandlung mit einem spezifischen Antistreptobacillenserum ergeben. Wenn man denkt, Schankerläsionen vor sich zu haben, in Wirklichkeit aber einen Staphylokokkenbubo mit dieser Methode behandelt, wird das Ausbleiben des Erfolges zu dem Schlusse führen, daß das Serum wertlos sei. Es war also für uns von besonderem Interesse, zu untersuchen, ob den Schlüssen *Itos* allgemeine Geltung zukäme.

Wir haben deshalb seit dem Beginn unserer Kulturversuche den Bacillus Ducrey, gegen Ende 1918 auch die Cutireaktion studiert. Zu diesen Untersuchungen bedienten wir uns einer folgendermaßen hergestellten Emulsion: Nachdem sich die Streptobacillen auf Kaninchenblutagar im Laufe von 24 Stunden bei 37° gut entwickelt hatten, streiften wir sie mit einer Platinöse ab und emulgierten sie in einer physiologischen Kochsalzlösung mit 0,5 proz. Carbolsäure (ungefähr eine Normalöse auf 1 ccm Flüssigkeit). Wir töten sie dann nicht durch Erwärmen ab wie *Ito*, sondern lassen sie einfach durch 2 Wochen im Eisschrank stehen, was mehr als genügend ist, um die Mikroben zu töten.

Mit dieser Emulsion haben wir die Cutireaktion bereits bei insgesamt 449 Individuen vorgenommen. Mit Rücksicht auf den 0,5 proz. Carbol-

säurezusatz haben wir die Wirkung der Carbolsäurelösung auf eine Reihe teils gesunder, teils mit Schankern behafteter Individuen kontrolliert. In keinem Fall hat sich eine Reaktion gezeigt. Eingehende Untersuchungen darüber, ob andere Bakterien bei Schankerträgern eine positive Cutanreaktion hervorrufen, haben wir nicht ausgeführt, sondern nur einige Inokulationen mit einem Antipestvaccin und mit einem aus dem Mikrokokkus des Mittelmeerfiebers bereiteten Vaccin gemacht. Bei diesen Versuchen ist manchmal im Gefolge der Inokulation eine gewisse lokale Reizung zu beobachten; aber diese Reaktion zeigt sich auch bei den Kontrollversuchen. Unser Ziel war es jedoch, zu entscheiden, ob die Cutireaktion diagnostischen Wert besitze, d. h. ob sie nur bei solchen Individuen positiv ausfalle, die mit einer Streptobacilleninfektion behaftet sind oder waren.

Von den 449 Fällen waren 429 Erwachsene, 20 Kinder. Von den Erwachsenen wiesen 142 zur Zeit der Untersuchung Schankerbubonen mit oder ohne Geschwüre auf; 31 hatten nur Geschwüre[1]; 27 hatten — die Möglichkeit von Gedächtnis- oder diagnostischen Irrtümern zugegeben — früher einen weichen Schanker mit oder ohne Bubonen gehabt, und 229 zu Kontrollversuchen herangezogene Personen stellten das in Abrede. Zur Ausführung der Cutanreaktion injiziert man einige Tropfen der Emulsion von abgetöteten Ducreyschen Streptobacillen, die vorher gründlich umgeschüttelt sein muß, *in* die Haut. Spritze von 1 ccm, sehr feine Nadel, um mechanische Irritationen zu vermeiden. Zunächst nur kleinerbsengroße Papel; am nächsten Tag häufig nicht spezifische Reaktion, die nach 48 Stunden verschwindet. Man darf daher das Resultat erst nach Ablauf von 2 Tagen beurteilen. Bei einigen Kontrollpersonen, wie bei Kindern mit sehr empfindlicher Haut, war es sogar schwer, vor 72 Stunden zu einem Urteil zu kommen. Praktisch sind aber 48 Stunden ausreichend.

Deutlich negative Reaktion zeigt sich gewöhnlich in der Form eines kleinen, fast unsichtbaren Tüpfelchens (Abb. 6), oft aber auch eine kleine rote Papel (Abb. 7), manchmal Reaktionen wie auf Abb. 8, über die wir uns noch kein Urteil bilden konnten. Wir nennen diese zweifelhaft, doch glauben wir, daß sie als negativ zu rechnen ist. Sie finden sich niemals bei Fällen mit Bubonen oder großen Ulcera mollia. Wir halten sie für praktisch belanglos. Erhält man eine Reaktion von solchen Typen, wie in Abb. 9 und 10, so muß man sie, unserer Ansicht nach, als deutlich positiv bezeichnen. Diese beiden letzten Reaktionen ergaben sich bei Fällen mit mäßig großem Ulcus und bei einigen Fällen, wo die Individuen früher eine streptobacilläre Infektion akquiriert hatten. Bei den Fällen mit Bubonen und großen und tiefen Geschwüren aber beobachtet man fast immer stark oder selbst sehr stark positive Reaktionen (Abb. 11—14).

[1]) In 4 Fällen auch Bubonuli.

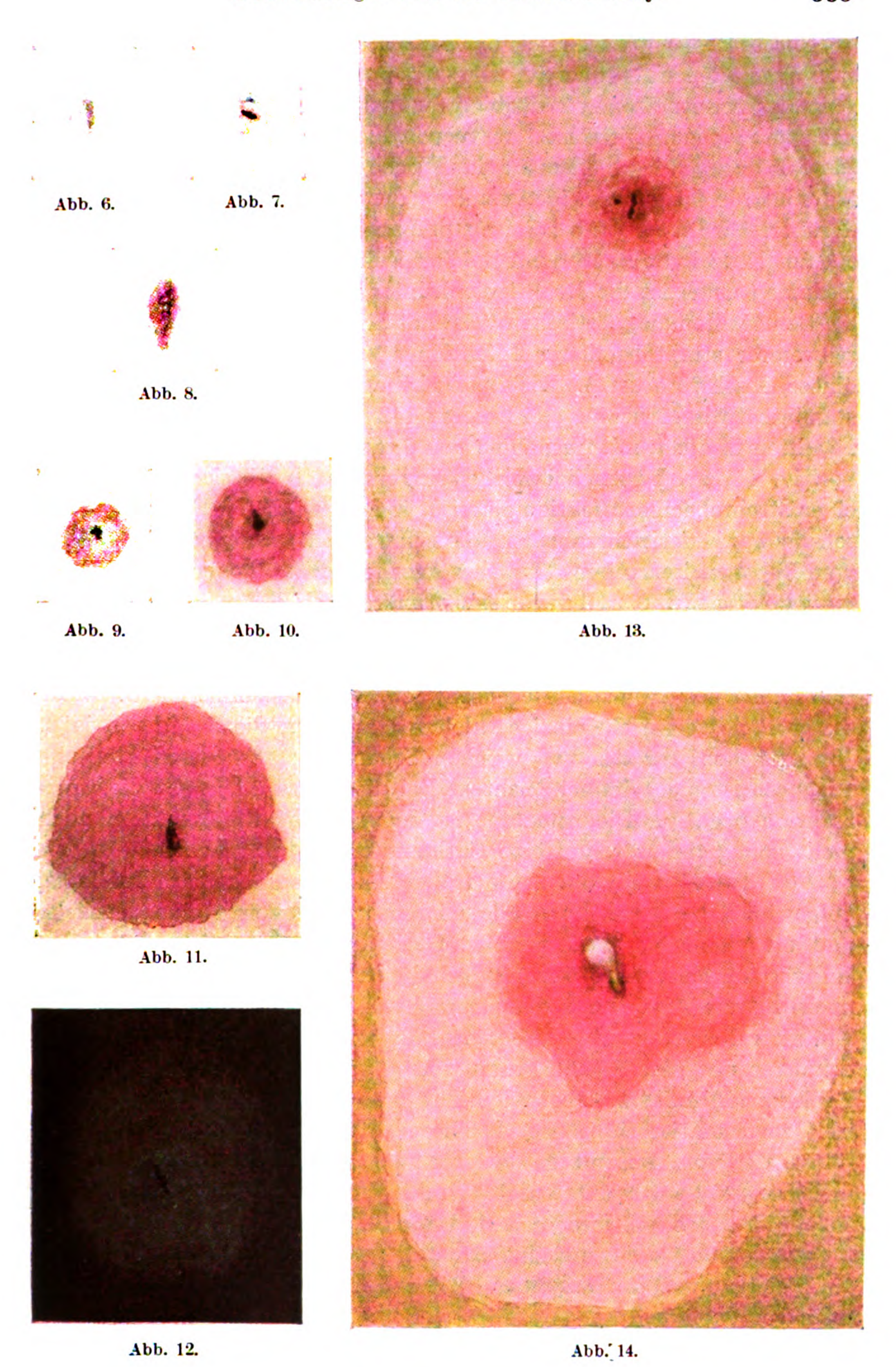


Abb. 6. Abb. 7. Abb. 8. Abb. 9. Abb. 10. Abb. 11. Abb. 12. Abb. 13. Abb. 14.

Unsere Beobachtungen über das Aussehen der Reaktion stimmen vollständig mit denen *Itos* überein. Die stark positiven haben fast immer eine zentrale, erhabene Zone von düster roter Farbe, umgeben von einer breiten hellerroten Zone. Diese letztere verschwindet nach einigen Tagen; die zentrale dagegen kann ungefähr eine Woche bestehen bleiben. Manchmal trifft man in ihrer Mitte eine Pustel von der Größe einer Erbse oder etwas darüber. Ihr Inhalt war bei einigen diesbezüglich vorgenommenen Untersuchungen frei von Bakterien. Bei Farbigen (Negern, Abb. 11, Mulatten, Beduinen usw.) ist die Reaktion mitunter etwas schwer zu beurteilen.

Den größten diagnostischen Wert hat die Cutireaktion bei den Fällen schwererer streptobacillärer Infektion (Bubonen, ausgebreitete serpiginöse Geschwüre usw.). Die Beobachtungen *Itos* haben sich als vollständig richtig erwiesen. Bei unseren 142 Fällen von Bubonen war die Reaktion in allen, mit Ausnahme von 8, deutlich und gewöhnlich stark positiv. In den 8 Fällen, bei welchen sie versagte, erwies sich die Diagnose einer Streptobacillenaffektion als irrig. Bei 7 von diesen Fällen (das Geschwür war in der Mehrzahl der Fälle schon geheilt) zeigte uns die Aussaat vom Buboneneiter auf gewöhnliches Agar in der Tat immer reichlich Staphylokokken. Im 8. Fall wurde eine primäre Syphilis konstatiert. Außerdem hatte das Antistreptobacillenserum in diesen 8 Fällen keine Wirkung.

Bei 31 Fällen von weichem Schanker ohne Bubonen war die Reaktion immer positiv (in der Regel schwach), mit Ausnahme von 3. Einer dieser Fälle zeigte ein einziges kleines Geschwür, die 2 anderen je 3. Ihr Aussehen war das von weichen Schankern; aber deren klinische Diagnose ist nicht immer leicht[1]). Bei diesen 3 Fällen war die Cutireaktion negativ. Die Annahme ist zulässig, daß die Infektion noch nicht genug tief war, um eine Cutireaktion zu ermöglichen.

Von den 27 Individuen, die früher eine streptobacilläre Infektion aufgewiesen hatten, zeigten alle mit Ausnahme von 4 eine deutliche und oft eine sehr stark positive Cutireaktion, besonders wenn das Individuum einen Schankerbubo gehabt hatte. Die Reaktion läßt sich noch *mehrere Jahre* nach der streptobacillären Infektion hervorrufen. Ein alter Neger aus Rio de Janeiro, der vor 50 Jahren einen weichen Schanker und einen Bubo gehabt hatte, gab uns eine stark positive Reaktion (Abb. 12.). Aber vielleicht hat er außerdem eine weniger weit zurückdatierende streptobacilläre Infektion gehabt. Beim Verf. selbst, der vom Dezember 1918 bis zum März 1919 mehrere experimentelle weiche Schanker auf dem linken Vorderarm trug, davon 3 sehr tiefe, zeigte sich bei Untersuchung Ende 1919, also 10 Monate nach Heilung des letzten Geschwürs, eine sehr stark positive Cutireaktion (Abb. 13). Im Mai 1920 und im Dezember 1922 haben wir die Cutireaktion nochmals vorgenommen; das Resultat war immer noch stark positiv.

[1]) In einem dieser Fälle gelang die Isolierung des Ducreyschen Bacillus.

Von den 4 als negativ betrachteten Fällen war die Reaktion bei 3 nicht deutlich (Typus der Abb. 8). Wenn man diesen Patienten glauben darf, hatten sie 11 Monate resp. 2 und 4 Jahre vor der Untersuchung kleine weiche Schanker gehabt. Der vierte, der behauptete, vor 3 Jahren einen weichen Schanker akquiriert zu haben, gab eine absolut negative Reaktion.

Von 249 Kontrollversuchen, 229 Erwachsenen und 20 Kindern, gaben alle bis auf 9 eine deutlich negative Reaktion. Von diesen 9 Fällen gaben 2 Kinder und 2 Erwachsene nach 48 Stunden eine zweifelhafte Reaktion (Typus der Abb. 8), die nach 72 Stunden verschwunden war.

Bei den 5 anderen Individuen (eine schwedische und 3 arabische Prostituierten und ein alter Mulatte) war die Reaktion deutlich positiv. Eine der Frauen gestand, daß sie vor 3 Jahren einige, nicht diagnostizierte Geschwüre gehabt hatte; die anderen leugneten absolut eine frühere streptobacilläre Infektion. Wir wissen aber, wie wenig zuverlässig die Angaben der Puellae publicae sind[1]).

Resultate und Schlußfolgerungen.

1. Von 142 Fällen mit Bubonen (meist vereint mit Geschwüren) haben uns 136 eine positive Cutireaktion gegeben, in der Regel eine sehr starke. In den 8 anderen Fällen war die Reaktion deutlich negativ. Die genauere Untersuchung dieser Fälle hat uns gezeigt, daß die klinische Diagnose irrig gewesen war (reichliche Staphylokokkenkulturen in 7 Fällen, primäre Syphilis im 8.).

2. Von 31 Fällen weichen Schankers ohne Bubonen haben uns 28 eine deutlich positive, gewöhnlich nicht sehr starke Cutireaktion gegeben. Bei den 3 anderen Fällen (kleinen Geschwüren) war die Reaktion negativ.

3. Von 27 Individuen, die keinen Schanker zeigten (gesunde oder an einer anderen Krankheit leidende Personen), die aber früher eine evtl. mehrere Jahre zurückdatierende streptobacilläre Infektion durchgemacht hatten, zeigten 23 eine deutlich positive, viele davon eine stark positive Reaktion, besonders jene, die einen Bubo gehabt hatten. Von den 4 anderen Fällen (vorausgegangene Ulcera ohne Bubonen) erhielten wir bei 3 eine wenig deutliche (wahrscheinlich negative) Reaktion und bei dem 4. eine deutlich negative.

4. Von 249 Kontrollpersonen zeigten 240 eine deutlich negative Reaktion, 4 eine zweifelhafte (wahrscheinlich negative) und 5 eine deutlich positive. Von diesen letzteren (4 Prostituierte und 1 alter Neger) gestand eine, daß sie vor 3 Jahren Geschwüre gehabt, die nicht diagnostiziert worden seien, die anderen stellten jede vorausgegangene streptobacilläre Infektion in Abrede. Ihre Zeugenschaft bleibt immerhin zweifelhaft.

5. Bei Individuen farbiger Rassen (Neger, Mulatten, Beduinen usw.) war die Reaktion mitunter schwer zu beurteilen.

[1]) Auf die Wiedergabe des genannten Materials in Tabellenform muß aus Raummangel verzichtet werden.

6. Die Cutireaktion ist, wie aus obigem hervorgeht, von großem Wert.

7. Eine *negative Reaktion* beweist, wenigstens wenn es sich um Fälle mit Bubonen und großen oder zahlreichen Geschwüren handelt, daß das Individuum derzeit nicht streptobacillär infiziert ist und es auch nicht im Laufe der letzten Jahre gewesen ist.

8. Eine *positive Reaktion* beweist, daß der Patient Träger einer streptobacillären Infektion ist oder es früher war.

Literatur[1]).

Almkvist, J., Allm Sv. Läkaretidn. 1906, Nr. 23; Hygiea, Festband 1908; Dermatol. Wochenschr. **58**, 142. 1914; **63**, 1051. 1916; Acta dermato-vener. **1**, 1. 1920. — *Arning*, Verhandl. d. dtsch. dermatol. Ges., X. Kongreß, 1908. — *Aubert, P.*, Lyon méd. **43**, 479. 1883. — *Audry, Ch.*, Gaz. hebdom. de méd. et de chir. 1893; Monatsschr. f. prakt. Dermatol. **22**, 516. 1895. — *Besançon, Griffon*, et *Le Sourd*, Soc. biol. séance 8. XII. 1900 et Presse méd. 1900, S. 385; Ann. de dermatol. et de syphiligr. 1901, S. 1. — *Boeck, W.*, Zit. bei *Welander*. — *Cedercreutz, A.*, Therapie d. Gegenw., August 1902. — *Cruveilhier, L.*, Cpt. rend. des séances de la soc. de biol. **86**, 421. 1922. — *Frei*, Schles. dermatol. Ges., Breslau, Sitzg. 18. XI. 1922. Ref. Zentralbl. f. Haut- u. Geschlechtskrankh. **7**, 307. 1923. — *Ito*, Arch. f. Dermatol. u. Syphilis **116**, 341. 1913. — *Jersild*, Ugeskr. f. laeger 1916, S. 850. — *Krefting, R.*, Arch. f. Dermatol. u. Syphilis **39**, 51. 1897. — *Lang*, Zit. bei *Nobl*. — *Lipschütz, B.*, Arch. f. Dermatol. u. Syphilis **75**, 191 u. 345. 1905; Ibid. **76**, 205 u. 347. 1905. — *Mc. Donagh*, Venereal diseases 1920, S. 271. — *Müller, R.*, Wien. klin. Wochenschr. **29**, 84. 1916. — *Möller, M.*, und *Müllern-Aspegren, U.*, Arch. f. Dermatol. u. Syphilis 1900. Festschr. *Kaposi*. — *Neisser, A.*, Berlin. klin. Wochenschr. 1895, Nr. 36. — *Nicolle, Charles*, Thèse de Paris 1893; Cpt. rend. des séances de la soc. de biol. **87**, 871. 1923. — *Nobl, G.*, Jahrb. d. Wien. k. k. Krankenanstalten **2**, 396. 1893; Dtsch. med. Wochenschr. 1895, Nr. 28. — *Reenstierna, J.*, Svenska Läkaresällsk. Förhandl. **3**, II. 1920; Münch. med. Wochenschr. 1920, Nr. 31, S. 895; Acta dermato-Vener. **1**, 146; Rev. de la Associacion Medica Argentina 1920, Nr. 189; Arch. Brasileiros de Medicina 1920, Nr. 10; Cpt. rend. des seances de la soc. de biol. **85**, 830. 1921; Hygiea 1920; Urologic and cutaneous review **25**, Nr. 6. 1921; Acta dermato-vener. **2**, 1. 1921; Sv. Läkaresällsk. Förhandl. 23. III. 1915 et Arch. f. Dermatol. u. Syphilis ref. **122**, Heft 5. 1915; Arch. f. Dermatol. u. Syphilis, Orig., **123**, 774. 1916 (Festschrift *Finger*); Sv. Läkaresällsk. Handl. 1920, S. 39; Münch. med. Wochenschr. 1920, Nr. 28, S. 803; Journ. of Urology **5**, 63, Nr. 1. 1921. — *Silva Araujo, O.*, Arch. Brasil. de Med. 1922, Nr. 2, S. 88, et Segundo Congreso sudamericano de Dermatologia y Sifilografia Montevideo **1**, 630. 1922; 1920, Nr. 10. — *Stein, R.*, Kolle-Wassermann Handb. d. pathogenen Organismen, 2. Aufl., **5**, 1218. 1913; Zentralbl. f. Bakteriol. **46**, 664. 1908. — *Stümpke*, Arch. f. Dermatol. u. Syphilis **138**, 304. 1922. — *Tomasczewski, E.*, Arch. f. Dermatol. u. Syphilis **71**, 113. 1904. — *Waelsch, L.*, Arch. f. Dermatol. u. Syphilis **42**. 1898. — *Welander, E.*, Arch. f. Dermatol. u. Syphilis **23**, 43, 379. 1891; Hygiea 1893; Nord. Med. Arkiv. 1893, Nr. 20; 1895, Nr. 12. — *Welander* und *Berlien*, Wien. klin. Rundschau 1895, Nr. 9—11.

[1]) Bezüglich der sehr umfassenden Literatur über die verschiedenen Behandlungsmethoden des weichen Schankers und dessen Bubonen (Proteinkörpertherapie, Terpentin, Salvarsan, Röntgenstrahlen usw.) möchte ich auf die leitenden Fachzeitschriften verweisen (Arch. f. Dermatol. u. Syphilis, Zentralbl. f. Haut- u. Geschlechtskrankh., Schmidts Jahrb., Presse méd. usw.).

(Aus der Dermato-urologischen Universitätsklinik zu Tokio [Vorstand: Professor Dr. *K. Dohi*].)

Symmetrische Pigmentanomalie der Extremitäten[1].

Von

Dr. Ginji Komaya,

Assistent der Dermatologischen Universitätsklinik in Tokio, z. Z. Hospitant an der dermatologischen Abteilung des Rudolf-Virchow-Krankenhauses in Berlin (dirig. Arzt: Prof. *Buschke*).

Mit 1 Textabbildung.

(Eingegangen am 11. Februar 1924.)

In der Zeit von 1920—1922 konnte ich als Assistent der Poliklinik von Prof. Dr. *K. Dohi* 12 Fälle von Pigmentanomalie beobachten, die ich wegen ihrer Eigentümlichkeit hier zusammenstelle.

1. Der 16jähr. berufslose Patient gab an, daß in seinem 5. Lebensjahre Pigmentflecken auf den Hand- und Fußrücken aufgetreten wären, die sich allmählich verbreiterten und in den letzten Jahren stationär blieben. Anamnestisch ist nur Blutsverwandtschaft der Eltern zu erwähnen. Allgemein o. B. Neben zahlreichen Epheliden an Nasenrücken, Stirn, Wangen, Lippenrot und Ohrmuscheln an der Streckseite des Oberarmes einige, am Ellenbogengelenk zahlreichere ephelidenähnliche Flecke. Das untere Drittel des Unterarmes diffus bräunlich verfärbt, an der Streckseite intensiver als an der Beugeseite. Vom Handgelenk an finden sich grieß- bis hanfkorngroße, bräunliche bis dunkelbräunliche, ja schwarze, dicht nebeneinandergelegene Flecke. Dazwischen am Handgelenk Depigmentierungen, die am Handrücken leukodermähnlich netzartig miteinander verbunden sind. — An den Metacarpophalangealgelenken und an den zweiten Fingergliedern sind die Leukodermflecken sehr verbreitert und nur vereinzelt befinden sich hier kleine Pigmentflecke. Handteller normal, die Pigmentflecke grenzen sich scharf gegen sie ab. Während die Haut des Unterarmes ganz normal ist, erscheint sie an den Leukodermflecken des Handrückens leicht gerötet. — An den Oberschenkeln einige ephelidenähnliche Flecke, die Haut der Unterschenkel schwachbräunlich, diffus verfärbt. Fußgelenk und Fußrücken sind ähnlich pigmentiert wie die entsprechenden Teile der oberen Extremitäten, nur sind hier die leukodermatischen Flecke größer und besonders groß in der Malleolargegend, über dem Os naviculare, den Metatarsophalangealgelenken und den Mittelphalangen der Zehen. Auch die Haut der Füße ist leicht gerötet, aber sonst nicht verändert.

2. 12jähr. Mädchen; nach Sonnenbrand an Hand- und Fußrücken leukodermatische Flecken. Anamnese, sonstiger Status o. B. — Im Gesicht nur einige Epheliden. Fleckförmige Pigmentation am Handrücken, von den Metacarpo-

[1]) Die Arbeit wird später in einer japanischen Zeitschrift ausführlich erscheinen. Sie schien mir aber wichtig genug, um an dieser Stelle wenigstens gekürzt mitgeteilt zu werden. *Buschke.*

phalangealgelenken bis zu den zweiten Fingergelenken reichend. Besonders große leukodermatische Flecke über den zweiten Phalangen. Die Haut an diesen leukodermatischen Stellen leicht gerötet, ohne sonstige Veränderungen. Ober- und Unterschenkel ganz frei, am Fußrücken gleiche Veränderungen wie beim 1. Fall, nur nicht so ausgeprägt.

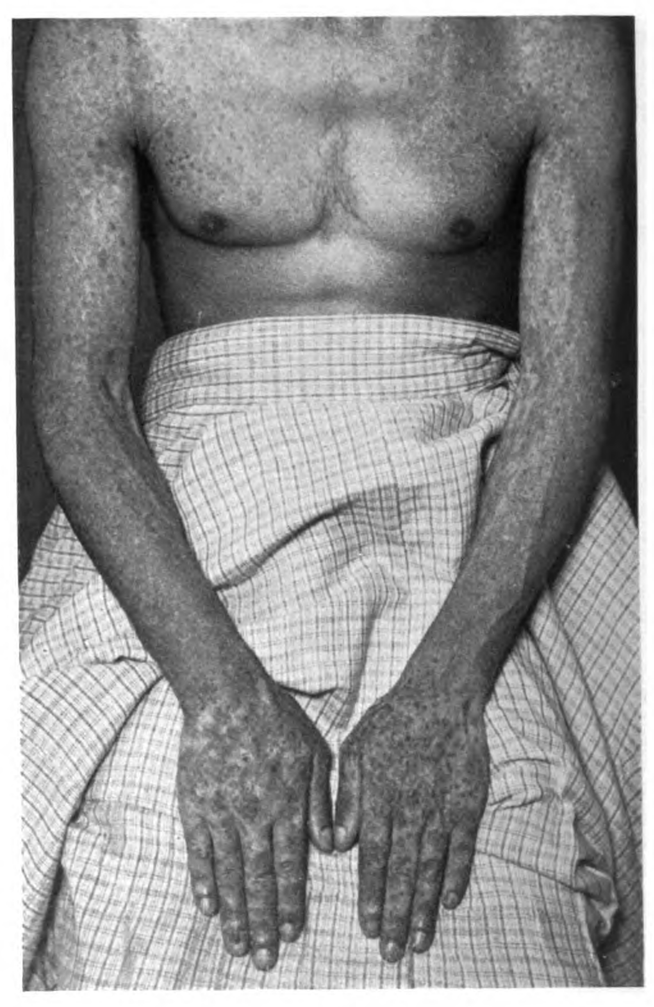


Abb. 1.

3. Beginn im Knabenalter, hat sich bei jedem Sonnenbrand verstärkt; in den letzten Jahren stationär. Vater und ein Onkel leiden an derselben Krankheit. — Abweichend ist das Befallensein von Hals, der oberen Brustpartien und der Schulter, sowie der Scapulargegend, des weiteren waren die Beugeflächen beider Unterarme, das Gesäß bis zur Mitte der Oberschenkel herab, und deren Streckseite mit Freilassung des Schenkeldreiecks durch die Pigmentation und Depigmentation

verändert. An den Streckseiten der Ellbogen- und Kniegelenke große leukodermatische Stellen. Die erwähnten Partien pigmentiert, wie beim Fall 1 von Hand- und Fußrücken beschrieben, die auch hier die gleichen Veränderungen aufwiesen.

4. Lehrer, stammt von Blutsverwandten und ist mit einer Base verheiratet. Von 3 lebenden Kindern 2 von den gleichen Krankheit wie der Vater befallen. Bei ihm sowohl wie bei den Kindern Beginn im 3. Lebensjahre. — Befallen die ganze Ober- und Unterextremität und die übrigen Partien wie bei Fall 3 (siehe Abb.).

5. 11 jähr. Sohn von 4. Beugeseite des Ober- und Unterarmes fleckig pigmentiert, die Streckseite diffus dunkelbraun mit eingesprengten schwarzen Flecken. An den Kniescheiben einzelne Leukodermflecke dicht nebeneinander. Hände und Füße wie Fall 1, ebenso Epheliden im Gesicht.

6. 7 jähr. Sohn von 4.; ganz ähnliche Veränderungen wie beim Vater.

7. Matrose. Die Mutter hatte dasselbe Leiden. Keine Blutverwandtschaft. — Hier auch am behaarten Kopf, besonders in der Frontal- und Parietalgegend, weniger in der Temporalgegend fleckige braune Pigmentstellen, dazwischen leukodermatische Flecken. Sonst wie bei Fall 1 Hand- und Fußrücken befallen, aber auch das distale Unterarmdrittel, Ellbogen- und Kniescheibengegend. Epheliden-ähnliche Bildungen am Gesäß, Beugeseite der Oberschenkel und Streckseite der Oberarme.

8. 15 jähr. Knabe S. K. Anamnese o. B. Sehr ähnlich dem 3. Fall, nur daß die Streckseiten der Oberarme und der Unterschenkel diffus dunkelbraun verfärbt sind, dagegen keine Veränderungen an den Gesäßflächen.

9. und 10. 24- bzw. 27 jähr., dem ersten sehr ähnlich, nur reichte bei dem 9. Fall die fleckige Pigmentation der Hände und Füße etwas nach oben.

11. 22 jähr. Mädchen, Eltern blutverwandt, sowie ein Onkel und eine jüngere Schwester ebenso erkrankt. — Pigmentation ähnlich Fall 1, hier jedoch auch Brustbein, Streckseite des Ellbogengelenkes, Kniescheibe, Beugefläche der Unterarme und Streckseite der Unterschenkel ergriffen. In der rechten Scapulargegend ein dem Leukoderma centrifugum Sutton ähnliches Bild.

12. 21 jähr. Student, ähnelt dem ersten; eine jüngere Schwester ebenfalls erkrankt.

Zur *histologischen* Untersuchung wurden Hautstücke aus dem Fußrücken von Fall 1, 3, 4, 9 und 12 verwendet.

Epidermis, Cutis und Subcutis normal. Nur der Pigmentgehalt in der Basalzellenschicht der Epidermis an den leukodermatischen Stellen vermindert, sogar fehlend, an den pigmentierten Stellen vermehrt. Der Übergang von Pigment- zu Leukodermstellen war meistens allmählich. Die Chromatophoren in der oberen Cutisschicht nicht vermehrt.

Die oben beschriebenen 12 Fälle können als einheitliches Krankheitsbild aufgefaßt werden.

Es waren unter den beobachteten Fällen, 10 Männer und 2 Frauen, bei Einrechnung der Angehörigen 6 weibliche und 14 männliche Patienten. Mithin Überwiegen des männlichen Geschlechts.

Lebensalter hauptsächlich zwischen dem 10. und 20., der Anfang der Krankheit zwischen 1. und 13. Lebensjahr.

Unter den 12 Fällen oder 10 Familien sind 4 Familien, in denen die Krankheit in 2 Generationen auftrat, und gleichzeitig ist bei 4 Familien

die Erkrankung von Geschwistern beobachtet. Es ist daher sehr wahrscheinlich, daß diese Krankheit vererbt wird. Außerdem ist es bemerkenswert, daß 5 Fälle aus blutverwandten Ehen stammten. Zwischen Wohnort und beruflicher Tätigkeit einerseits und Krankheit andererseits keine Beziehung.

Die Krankheit besteht in 2 Haupterscheinungen: 1. Epheliden im Gesicht und 2. Pigmentanomalie an Hand- und Fußrücken. Die Epheliden kommen hier wie bei gewöhnlichen Fällen auf der Stirn, auf dem Nasenrücken, auf den Wangen, den Ohrmuscheln und sogar auf dem Lippenrot vor. Die Pigmentanomalie des Hand- und Fußrückens besteht aus grieß- bis hanfkorngroßen, schwach bräunlichen oder dunkelbräunlichen bis schwarzen Pigmentflecken und dazwischen liegendem fleckigen oder netzartigem Leukoderma. Da diese Pigmentanomalien an beiden Extremitätenenden nicht nur gleichartig vorkommen, sondern auch das Leukoderma an den Fingern, an den Metakarpophalangealgelenkgegenden, am Proc. styloideus, an den Zehen, Metatarsophalangealgelenkgegenden, der Malleolargegend in gleicher Weise verbreitet ist, so zeigt die Veränderung eine schöne Symmetrie. Bei den meisten Fällen bleiben die übrigen Teile der Extremitäten, Brust, Schulter, Scapulargegend und Gesäß nicht intakt. Hier kommen vor: 1. eine Veränderung wie an Hand- und Fußrücken; 2. eine fleckige, verschieden farbige Pigmentation; 3. eine diffuse Pigmentation mit schwarzen, kleinfleckigen Pigmentationen, und 4. nur schwarze, kleinfleckige Pigmentation. Auch diese so lokalisierten Anomalien treten symmetrischer auf. Es ist bemerkenswert, daß die Streckseiten des Ellenbogens und Kniegelenkes sehr oft eine Ansammlung von Pigmentflecken und Leukoderma zeigen, während die angrenzenden Stellen normal sind. Abgesehen von der Pigmentanomalie ist die Haut normal. Subjektive Symptome fehlen.

Diese in der Kindheit aufgetretene Krankheit bleibt nach Erreichung des Höhepunktes bestehen, wie mir durch Vergleiche mit Photographien einzelner Fälle aus verschiedenen Sommern nachzuweisen gelang. Die Hautveränderungen scheinen dagegen in der wärmeren Jahreszeit stärker als in der kalten aufzutreten, da hauptsächlich in dieser Zeit die Kranken uns konsultiert haben, eine Vermutung, die auch von einzelnen Patienten bestätigt wurde.

Bei 2 Patienten, die die Krankheit über 30 Jahre hatten, konnten keinerlei Beschwerden, aber auch keine Rückbildung festgestellt werden, so daß wohl kaum eine Heilungstendenz anzunehmen ist.

Was die Differentialdiagnose anbetrifft, so können Pilzaffektionen, Lepra und Xeroderma pigmentosum wegen des negativen Pilz- und Bacillenbefundes und des abweichenden Verlaufes ausgeschlossen werden. Das bei Japanern häufige Leukoderma nach Seebädern zeigt

eine andere Lokalisation und ein anderes Bild[1]). Hautkrankheiten fehlen anamnestisch durchgängig, so daß sekundäre Veränderungen auszuschließen sind. Soweit ich bis jetzt in der Literatur festgestellt habe, konnte ich keinen analogen Fall finden. Die nachfolgenden wenigen Beschreibungen lassen mich höchstens ein etwas ähnliches Krankheitsbild vermuten. *Löw* hat bei 2 Kindern aus einer blutverwandten Ehe eine Pigmentanomalie gesehen, welche aus Pigmentation, Epheliden und Leukoderma bestanden hat. *Mine* hat unter der Diagnose Xeroderma pigmentosum einen interessanten Fall berichtet: Bei einem 6jährigen Mädchen traten nach Pernionen an Hand- und Fußrücken mehrere Pigmentflecken auf, die von einem depigmentierten Hof umgeben waren.

Shiro Yamada hat ebenfalls unter der Diagnose Xeroderma pigmentosum ein 21jähriges Mädchen vorgestellt, bei dem auf dem Rumpf und an den Extremitäten mehrere Pigmentflecken mit kleinem Leukoderma zu sehen waren. Bisher waren keine regressiven Veränderungen aufgetreten.

Tohyama hat bei einem 14jährigen Kind eine hochgradige fleckige Pigmentation und Leukoderma auf der ganzen Körperoberfläche gesehen. Aus diesen Berichten, die leider immer sehr kurz waren, kann ich nicht beurteilen, ob diese Fälle in diese Krankheitsgruppe eingeordnet werden müssen.

Ich betrachte diese Fälle als ein selbständiges, aber noch nicht beschriebenes Krankheitsbild, für das ich den Namen *Acropigmentatio symmetrica Dohi* vorschlage[2]).

Literatur.

Totsuka, R., Japan. Zeitschr. f. Dermatol. u. Urol. **20**, 37. 1920. — *Löw*, zit. bei *Meirowsky*, Über die Entstehung der sog. kongenitalen Mißbildungen der Haut, 1914, S. 177. — *Mine, S.*, Japan. Zeitschr. f. Dermatol. u. Urol. **9**, 646. 1909. — *Yamada, Shiro*, Ebenda **15**, 473. 1915. — *Tohyama, I.*, Ebenda **10**, 644. 1910.

---

[1]) Ich habe mehrere Fälle von Leukoderma bei Japanern in der Kreuzbeinregion gesehen, die sicher nicht Lues hatten, trotzdem das Bild täuschend einem Leukoderma specificum glich. Es wurde mir gesagt, daß diese Veränderung in Japan häufiger sein soll. Ursache unbekannt. *Buschke.*

[2]) Ich möchte an dieser Stelle darauf hinweisen — worauf mich Herr *Komaya* aufmerksam gemacht hat —, daß die gewöhnlichen Lentigines, die wir ja nicht nur im Gesicht, sondern auch auf den Extremitäten (besonders den oberen, nur ganz selten der unteren) und auch am Rumpf beobachten, auffallend symmetrisch meistens lokalisiert sind. Wir konnten das in zahlreichen daraufhin untersuchten Fällen feststellen. Vielleicht bietet sich später Gelegenheit, darauf zurückzukommen. *Buschke.*

Aus der Universitäts-Hautklinik Innsbruck [Vorstand: Prof. Dr. *L. Merk*].)

Über Syphilisheilversuche mit „Northovan“-Einspritzungen[1]) in die Blutbahn.

Von

Dr. Hans Krösl,
Assistent der Klinik.

(Eingegangen am 1. März 1924.)

Vanadium gegen Syphilis anzuwenden, lagen folgende Gründe vor: Schon in den Jahren 1882—1900 waren Vanadiumsalzlösungen hauptsächlich von französischen Autoren als anregende Mittel bei Störungen, die man auf trägen Stoffwechsel und verlangsamte Oxydation zurückführte, empfohlen worden.

Im Jahre 1917 haben *Proescher, Seil* und *Stillians* die Wirkung von Vanadiumsalzen auf Syphilis systematisch untersucht, in einer eingehenden Abhandlung die damals vorgelegenen Erfahrungen zusammengefaßt und ihre eigenen Ergebnisse bezüglich der Wirkung auf Bakterien, Trypanosomen und Spirochäten angeschlossen. Eine schädigende Wirkung war auf die meisten Bakterien und Bacillen festzustellen, nur Tuberkelbacillen und einzelne Schimmelpilze verhielten sich ziemlich resistent. Von den Trypanosomen wurde Trypanosoma equiperdum, von den Spirochäten die Spirochaeta Novyi nicht beeinflußt, während Trypanosoma Brucei und Spirochaeta pallida nachhaltig geschädigt wurden. Hierbei erwies sich von den verschiedenen Vanadiumverbindungen das Natriumhexavanadinat[2]) als das Wirksamste. Oft genügte eine einzige Einspritzung um die Spirochäten syphilitischer Kaninchen innerhalb 24 Stunden zum Schwinden zu bringen. Nun wurde das Natriumtetravanadinat und das Natriumhexavanadinat von *Stillians* auch bei der menschlichen Syphilis in einer Reihe von Fällen versucht. Bei 20 Kranken mit den verschiedensten luetischen Erscheinungen verschwanden die Spirochäten 24—48 Stunden nach der 1. intravenösen Einspritzung von Natriumtetravanadinat, die vergänglichen Erscheinungen nach 2—16 Tagen. Bei 20 ebenso mit Natriumhexavanadinat Behandelten waren nach 18—48 Stunden keine Spirochäten mehr nachzuweisen und die vergänglichen Erscheinungen schwanden nach 3—17 Tagen, mit Ausnahme eines Falles von papulo-pustulösem Exanthem, das erst nach 23 Tagen abgeheilt war.

Die Einspritzungen wurden in den Muskel oder in die Blutbahn gemacht. Die Gesamtmenge betrug bei Natriumtetravanadinat 10—90 mg (bei einem Fall mit Gummata 140 mg); bei Natriumhexavanadinat 70—420 mg (bei dem erwähnten papulo-pustulösem Exanthem 635 mg). *Stillians* konnte jedoch in keinem seiner

[1]) Abkürzung für Natrium-*Orthovan*adinat.

[2]) Im Gegensatz zu *Proescher, Seil* und *Stillians* scheint die Schreibweise „Vanadinat“ die richtigere zu sein.

Fälle erzielen, daß die WaR. negativ wurde; es trat wohl bald nach den ersten Einspritzungen eine Abschwächung der Hemmung ein, die auch dann bestehen blieb.

Im Jahre 1920 berichtet *F. Winkler* über von ihm vorgenommene Versuche, die er mit dem ihm von *Proescher* und *Seil* zur Verfügung gestellten Natriumtetravanadinat vorgenommen hatte. Er sah bei örtlicher Einspritzung die Sklerosen und Papeln sich sehr rasch rückbilden und ebenso rasch schwanden die Spirochäten. Die Leistendrüsen, wie indurative Ödeme schwollen zunächst entzündlich an, worauf unter Schwinden der Spirochäten sich alles schnellstens zurückbildete. Auch Gummigeschwülste reinigten sich unter Abstoßung nekrotischer Massen sehr bald. Psoriasis palmaris et plantaris luetica, papulöse und pustulöse Formen wurden gut beeinflußt, maculöse Ausschläge und Leukoplakie der Zunge blieben unverändert.

Nach seiner Ansicht liegt der Syphilisbehandlung mit Vanadium schnelles Abtöten der Spirochäten zugrunde. Er spritzte es nicht nur örtlich, sondern auch in die Blutbahn ein, wobei Natriumhexavanadinat in 3—4facher Menge besser vertragen wurde als Natriumtetravanadinat. Als Nebenerscheinungen beobachteten *Winkler*, *Proescher*, *Seil* und *Stillians* bald vorübergehendes, zuweilen einmaliges Übelsein, Erbrechen und leichte Temperatursteigerungen. Nierenreizungen mit Eiweißharnen, die in wenigen Tagen auch ohne Behandlung schwanden, sah *Winkler*.

Die dem Menschen unbekömmliche Menge von Natriumtetravanadinat liegt nach *Proescher* und *Seil* in der Nähe von 20 mg V_2O_5, wenn es in die Blutbahn eingespritzt wird. Intramuskulär und subcutan wird die gleiche Menge gut vertragen. Mengen von 10 mg V_2O_5 können gefahrlos durch längere Zeit gegeben werden. Die tödlich wirkende, intravenös zugeführte Menge liegt bei 30 mg V_2O_5. Natriumhexavanadinat kann, wie schon erwähnt, in größeren Dosen, 40—60 mg V_2O_5 intravenös verabreicht werden. Seine giftigwirkende Menge liegt erst bei 100—120 mg V_2O_5. Gegen die Vergiftungserscheinungen bewährten sich ihnen Coffein, „Heißwasserumschläge" und künstliche Atmung, wobei in Anbetracht der hauptsächlichen Ausscheidung des Vanadiums durch den Darm, auch salinische Abführmittel gegeben werden sollen.

Im Jahre 1922 teilten *L. Fournier*, *C. Levaditi* und *A. Schwartz* Versuche mit, die sie im Gegensatz zu den bisherigen Autoren mit dem von Prof. *Lebeau* hergestellten Kalium- und Natriumtartarovanadinat ausführten. Auch sie hatten zunächst bei Kaninchensyphilis so gute Ergebnisse, daß sie sich bewogen sahen, den Versuch auf menschliche Syphilis zu übertragen. Die Erfolge der Tartarovanadinatbehandlung bei 33 Luetikern waren auch hier sehr gute, besonders wird auch von ihnen die Spirochätentötende Wirkung hervorgehoben. Eine Kur bestand aus 10—12 intramuskulären oder subcutanen Einspritzungen von 0,10 bis 0,15 g Natrium- und 0,15 bis 0,20 g Kaliumtartarovanadinat. Aus Schankern und sekundären Erscheinungen schwanden die Spirochäten schon nach der 1. oder 2. Einspritzung (gegeben in Zwischenräumen von 2—3—4 Tagen); die Heilung war eine sehr rasche. Nur Roseola und papulöse Formen bildeten sich langsamer zurück. Auch bei 3 Fällen mit tertiären Erscheinungen war ein Erfolg deutlich nachweisbar.

Besonders durch die letztere Mitteilung angeregt, wurde auch an unserer Klinik zunächst das Kaliumtartarovanadinat in Anwendung gezogen und damit 23 Kranke, teils örtlich durch Einspritzung von 1—2 ccm einer 1 proz. Lösung in oder unter die Erscheinungen, teils mit Einspritzungen von 0,5 bis 2 ccm einer ½ proz. Lösung unter die Haut oder in den Gesäßmuskel behandelt.

Näher will ich auf diese Versuche nicht eingehen, weil kurz zusammenfassend zu sagen ist, daß wir wohl keine Nebenerscheinungen wie Erbrechen, Fieber usw.

beobachten konnten, daß aber die Einspritzungen von Kaliumtartarovanadinat sowohl örtlich, als auch unter die Haut oder in den Muskel gegeben durchwegs sehr schmerzhaft waren. Oft bildeten sich entzündliche Infiltrate, die wohl auf Burowüberschläge rasch zurückgingen, aber doch eine unangenehme Nebenerscheinung bildeten. Da überdies der therapeutische Erfolg sehr wenig befriedigte und auch die Seroreaktion gänzlich unbeeinflußt blieb, so sahen wir von einer weiteren Verwendung des Mittels ab. Vor Einspritzungen in die Blutbahn schreckten wir zurück, weil die Weinsäure die Ansiedlung von Schimmelpilzen zur Folge hatte. Beim Versuche die Lösung durch Kochen zu entkeimen entfärbte sie sich.

Die zuversichtlichen Angaben *F. Winklers* über günstige Wirkung von „Natriumvanadinat" bestimmten uns, die Versuche mit diesem Mittel fortzusetzen. Wir versorgten uns durch die Firma Dr. *Neumann & Co.*, Chemische Fabrik G. m. b. H., Berlin-Adlershof mit „Natriumvanadinat". Später stellte es sich heraus, daß diese Bezeichnung ungenau ist.

Wieder spritzen wir 2—4 ccm einer 1 proz. Lösung zuerst nur örtlich in Sklerosen, indurative Ödeme, inguinale Lymphknoten und Papeln; später bis zu 8 ccm derselben Lösung unter die Haut der Oberschenkel. Das war zwar nur von ganz kurzdauernder, geringer Schmerzhaftigkeit begleitet, zeitigte aber auch nicht die gewünschten Heilerfolge. Immerhin war eine Beeinflussung der luetischen Erscheinungen nicht zu verkennen, so daß die Einverleibung in die Blutbahn versucht wurde. Begonnen wurde mit ganz kleinen Mengen — 1 ccm einer 1 proz. Lösung = 0,01 g des Salzes — und schon bei dieser geringen Menge zeigten sich jetzt sehr schöne Erfolge. Da es auch von den Kranken ausnahmslos sehr gut vertragen wurde (es waren keinerlei Nebenerscheinungen zu beobachten) wurde die Menge bei der einzelnen Zuführung nach und nach bis auf 10 ccm einer 1 proz. Lösung, das ist 0,10 g Natriumorthovanadinat erhöht. Damit war die Bekömmlichkeitsgrenze wieder überschritten. Wenn sich auch keineswegs bedrohliche Erscheinungen einstellten, so wurde umsomehr zur Vorsicht gemahnt, als ja auch schon geringere Mengen Erfolg hatten. Kurz nach der Einspritzung, oft noch während derselben, klagten die Pat. über Übelkeit, Brechreiz, brennendes Gefühl in der Magengegend und mitunter kam es auch im sofortigen Anschluß an die Einspritzung zum Erbrechen, gleichgültig ob der Kranke nüchtern oder nach einer Mahlzeit behandelt wurde. Manchmal kam es auch zu beschleunigtem arhythmischen Puls, Erscheinungen, die wohl immer ohne Gegenmittel in der kürzesten Zeit schwanden, uns aber doch bewogen haben mit der Dosierung herabzugehen.

Als bestwirkende und dabei gut vertragene Menge fanden wir nun 0,05 g Natriumorthovanadinat, gelöst in 3 ccm destilliertem Wasser, welche Dosis in folgendem kurz als „*Northovan*" bezeichnet wird.

Wenn es auch bei dieser Menge mitunter zu Nebenerscheinungen kommt, so sind diese in der Regel (mit Ausnahme von Kranken mit schwer geschädigtem Herzen und Gefäßsystem, worauf ich noch zu sprechen komme) so geringfügig, daß sie füglich außer acht gelassen werden können.

Zu Beginn unserer Versuche wurden Fälle ausgewählt, die für eine Abortivkur nicht mehr in Betracht kamen, also Kranke des sekundären und tertiären Stadiums, sowie solche mit latenter Lues, jedoch positiver Seroreaktion.

Gleich der 1. Fall, der zur intravenösen Natriumorthovanadinatbehandlung kam, zeitigte ein derart günstiges Ergebnis, daß wir in der Folge von intramuskulärer und subcutaner Verabreichung ganz absahen und nur mehr Einspritzungen in die Blutbahn machten.

Die Krankengeschichte dieses Patienten besagt:

I. M. 28 jähriger, verheirateter Hilfsarbeiter. Tag der Aufnahme 30. I. 1923. Infektion vor 3—4 Monaten. Bisher unbehandelt. Diagnose: Lues cutanea papulo-pustulosa, praecipue faciei, capitis, scroti et ani. Papulae mucosae oris, linguae, et ad tonsillos. Scleradenitis submaxillaris, cervicalis et inguinalis.

Behandlung und Verlauf: 31. I. 1923. 1 ccm 1 proz. Natriumorthovanadinatlösung iv. — Keine Nebenerscheinungen. 1. II. 1923. 2 ccm iv. 2. II. 23. Die Papeln an den Lippen bilden sich zurück; die Plaques an der Mund- und Rachenschleimhaut sind undeutlicher. 3 ccm iv. 3. II. 23. 4 ccm iv. 4. II. 23. 4 ccm iv. 5. II. 23. 5 ccm iv. und 5 ccm derselben Lösung unter die Haut des rechten Oberschenkels. Die Impetigines lueticae des behaarten Kopfes nur nur mehr als livide Flecke sichtbar, ebenso die Corona veneris. Die seborrhoischen Papeln des Gesichtes beginnen flach zu werden, die Plaques der Mund-, Zungen- und Wangenschleimhaut sind geschwunden, die Angina opalina kaum mehr erkennbar. Die Papeln der Geschlechtsteile und um den After nicht mehr nässend. 6. II. 23. 7 ccm iv. Nach 5 Stunden leichtes Schwindelgefühl von ganz kurzer Dauer. 8. II. 23. 10 ccm (also 0,10 g Natriumorthovanadinat) iv. anstandslos vertragen. WaR. + +. 9. II. 23. Impetigo capillitii geschwunden, an Stelle der Corona veneris bräunliche Flecke. Die Papeln in der Nasenlippenfurche, an der Oberlippe und am Kinn verflacht. An den Lippen und den Mundwinkeln noch weißliche Flecke als Reste der Papeln. Übrige Mund- und Rachenschleimhauterscheinungen spurlos geschwunden; die Papeln an den Geschlechtsteilen nur mehr als livide Flecke sichtbar. Die organisierten Papeln der Aftergegend verflacht. 10. II. 23. 10 ccm derselben Lösung iv. 12. II. 23. 10 ccm iv. 14. II. 23. 10 ccm iv.; die Einspritzungen werden jetzt beschwerdefrei vertragen. Die Behandlung wird mit im ganzen 0,70 g Natriumorthovanadinat beendet. 16. II. 23. Sämtliche luetische Erscheinungen geschwunden, WaR. negativ, Patient wird geheilt entlassen. 27. II. 23. Kontrolluntersuchung (WaR.) negativ. 30. III. 1923. Zweite Kontrolluntersuchung (WaR.) negativ, Bisherige Gesamtdauer der Beobachtung 59 Tage. Bis nun keine Erscheinungen.

In nächster Folge wurden 7 Kranke mit wechselnden Mengen tastend behandelt, schwankend zwischen je 0,03—0,10 g bei einer Einspritzung, und von insgesamt 0,30—0,70 g Natriumorthovanadinat. Dabei wurde jede andere, auch örtliche, Behandlung unterlassen. Es handelte sich hierbei um 7 Kranke mit sekundärer Lues; alles Fälle der 1. Ausbruchszeit. Sie wiesen neben Schleimhauterscheinungen durchwegs Exantheme und Papeln auf; die WaR. war bei allen zu Beginn der Kur stark positiv. Sämtliche Patienten wurden erscheinungsfrei entlassen. Die nach Beendigung der Behandlung angestellte Blutuntersuchung ergab bei 5 Kranken ein negatives Ergebnis. Bei einem Fall ließ die komplette Hemmung etwas nach, bei einem zweiten ging sie von + + + + auf + + zurück und eine neuerliche Blutuntersuchung nach 6 Wochen ergab — ohne daß inzwischen irgendeine Behandlung erfolgt wäre — vollkommene Lösung der Hammelblutkörperchen.

Diese lediglich durch das Natriumorthovanadinat erreichten Erfolge waren die Veranlassung, kein Neosalvarsan mehr an unserer Klinik zu verwenden. Da ferner bei den 7 Fällen kein einziger Mißerfolg zu verzeichnen war, und die Wirksamkeit dieses Vanadiumsalzes in bezug auf die Lues erwiesen war, wurde weiterhin die Natriumorthovanadinatbehandlung mit Quecksilbereinreibungen verquickt. Nur in Fällen, die besonderes Interesse erweckten, wurde Northovan allein gegeben. So z. B. den ersten während unserer Northovanbehandlung zur Aufnahme gelangenden Kranken mit tertiärer Lues. Als sich auch hier Northovan in alleiniger Verwendung wirksam zeigte, wurde auch in diesen Fällen nebenbei Jodkali und Quecksilber angeschlossen.

Es scheint mir untunlich, zur Erläuterung der Beobachtungen die Krankengeschichten *aller* mit Northovan behandelter Fälle wiederzugeben. Ich beschränke mich vielmehr darauf, nur einige besonders bemerkenswerte Fälle anzuführen.

Einfügen möchte ich gleich hier, daß uns beim ersten Bezuge des Mittels seine genaue chemische Beschaffenheit unbekannt und lediglich als „Natriumvanadinat" bezeichnet war. Gelegentlich der Nachbestellung gaben wir der liefernden Firma bekannt, daß es für Einspritzungen in die Blutbahn bestimmt sei, worauf die Klinik, im Gegensatz zur erstbezogenen wasserklaren Flüssigkeit, eine grün gefärbte Lösung erhielt. Der hierauf folgende Briefwechsel brachte die höchst bemerkenswerte und entscheidende Aufklärung, daß das zuerst gelieferte Salz Natriumorthovanadinat, die grüngefärbte Lösung Natriumhexavanadinat enthalte. Ersteres reagiert sehr stark alkalisch, und so hielt die Firma es für diese Art der Verabreichung für ungeeignet. Das dürfte auch der Grund sein, warum *Fournier*, *Levaditi* und *Schwartz* den Zusatz von Weinsäure für vorteilhaft hielten. Natriumhexavanadinat und Natriumtetravanadinat waren seinerzeit von *Stillians*, *Proescher* und *Seil* angewendet worden, ohne daß sie die Ergebnisse voll befriedigt hätten. Da der Klinik bis zum Einlangen einer neuen Lösung des zuerst verwendeten Natriumorthovanadinat eine Pause in den Versuchen drohte, so setzten wir sie mit Natriumhexavanadinat fort. Der Unterschied in der Wirkung fiel aber dermaßen zu ungunsten des Natriumhexavanadinat aus, daß es nunmehr verständlich wurde, warum die Wirkung des „Natriumvanadinat" — unter welcher ungenauer Bezeichnung man mehrere Salze verstehen kann — so verschieden beurteilt wurde.

Das einzig wirksame Salz ist nach unserer Erfahrung das „Natriumorthovanadinat".

Von den seither mit Northovan und teilweise auch mit nebenhergehender Quecksilberschmierkur behandelten 118 Kranken waren 9 Fälle primärer Lues, davon 7 im seronegativen, 2 im sero-

positiven Stadium. 89 Fälle von sekundärer, 8 Fälle von tertiärer Lues. 6 Fälle von latenter, jedoch seropositiver Lues, 4 Fälle von Lues congenita, 1 Fall von Metalues (Tabes dorsalis incipiens) und 1 Fall von Leucoplacia linguae mit schwach positiver Seroreaktion.

Was den therapeutischen Erfolg bei den einzelnen Gruppen anbelangt, so heilten die Sklerosen in 6 Fällen in einer Zeitspanne von 9—13 Tagen ab. Nur in einem Fall, bei dem Ulcera mixta mit Zerstörung des Frenulums bestanden hatten, währte es bis zur vollständigen Überhäutung 20 Tage. Spirochäten aus dem Preßsaft der Sklerosen waren nach der 2., längstens nach der 4. Northovaninjektion nicht mehr nachzuweisen. Bei 2 Kranken wurden zwecks histologischer Untersuchung (Spirochätennachweis) die Sklerosen ausgeschnitten, und zwar bei dem einen nach der 2., bei dem anderen nach der 4. Northovaninjektion. In den nach *Levaditi* gefärbten Schnitten fanden sich bei der nach der 2. Northovaninjektion herausgeschnittenen Sklerose noch Spirochätae pallidae. In den Schnitten der nach der vierten Northovaninjektion excidierten Sklerose konnten keine Spirochäten nachgewiesen werden. Auch aus dem Drüsenpunktat regionärer Lymphknoten waren die Spirochäten nach wenigen Tagen geschwunden, — ob nun schwach wässerige Lösungen von Natriumorthovanadinat überdies noch örtlich eingespritzt wurden oder nicht. Besonders rasch bildeten die Lymphknoten sich nicht immer zurück und auch örtliche Einspritzung in dieselben blieb in dieser Hinsicht meist ohne nennenswerten Erfolg. Sie blieben oft noch durch längere Zeit vergrößert, allerdings ohne Spirochätenbefund. Die WaR. der 7 seronegativen Fälle blieb in 5 Fällen negativ, bei 2 Fällen schlug sie in die positive Phase um und blieb auch nach abgeschlossener Behandlung positiv. Bei einem der positiv gewordenen kam im Verlaufe der Behandlung ein magnomaculöses Exanthem zum Ausbruch. Bei den 2 Fällen seropositiver Lues blieb die Seroreaktion in dem einen Falle unbeeinflußt, im zweiten wurde sie nach erfolgter Behandlung negativ.

Zu den Fällen sekundärer Lues möchte ich noch 3 weitere Fälle seropositiver primärer Lues zählen, weil durch die 1. Northovaninjektion ein groß- bzw. kleinfleckiges Exanthem im Sinne einer *Jarisch-Herxheimer*schen Reaktion ausgelöst wurde. Bei zweien dieser Fälle steigerte sich auch die Körpertemperatur beim Ausbruche des Exanthems bis maximal 38,2°. Hierzu möchte ich bemerken, daß die Weiterbehandlung diese Exantheme raschest verschwinden machte; 2—5 Tage später waren sie nicht mehr diagnostizierbar.

Die größte Gruppe der Behandelten umfaßt die Fälle der eigentlichen Sekundärlues in der ersten, aber auch solche der späteren Ausbruchszeit. Sie wiesen so ziemlich die ganze Mannigfaltigkeit der Erscheinungen auf, wie sie die Lues bietet. Von den nässenden Papeln des 1. Sekundär-

stadiums bis zu den solitären organisierten Rezidivpapeln; von einzelnen Schleimhautepitheltrübungen bis zu ausgedehnten Schleimhautplaques; vom kleinfleckigen Exanthem bis zur Rupia syphilitica war alles vertreten.

Und hier will ich eines gleich vorwegnehmen: In glänzender Weise, denkbar kürzester Zeit, rascher als durch das in dieser Hinsicht bisher wohl unübertroffene Salvarsan wurden durch das Northovan Schleimhauterscheinungen geheilt. Ob es nun Plaques der Mundschleimhaut waren oder eine Angina opalina, sie waren oft in wenigen Tagen, nach der 2. oder 3. Injektion, verschwunden[1]).

Auch die nässenden Papeln der Geschlechtsteile und der Aftergegend zeigten eine derart rasche Heilung, daß von der bisher geübten örtlichen Behandlung mit Salzwasser-Kalomel in den meisten Fällen Abstand genommen wurde. Nach 2 bis höchstens 6 Northovaninjektionen waren die oft stark nässenden Papeln trocken, verflacht und ohne jede örtliche Behandlung abgeheilt, das heißt also nach 4 bis höchstens 13 Tagen, mit Ausnahme eines Falles, in dem es sich um veraltete, organisierte, mehrere Millimeter über die Oberfläche erhabene Papeln handelte, die zur Rückbildung 18 Tage beanspruchten.

Exantheme wurden verschieden beeinflußt. Makulöse Exantheme schwanden in der Regel rasch, während papulo-pustulöse, psoriatiforme und lichenoide weniger schnell vergingen. Rupia syphilitica hingegen überhäutete zusehends, wofür ich einen Fall, der auch in anderer Beziehung Bemerkenswertes bot (Temperatur, Albumen), anführen will.

Fall 35. L. G., 21 jähr. Knecht, aufgenommen am 20. IV. 1923. Luesrezidiv. Der Kranke war schon vom 29. IX. bis 20. XI. 1922 an unserer Klinik wegen Sekundärlues in Behandlung gestanden und hatte damals eine ausreichende kombinierte Salvarsan-Hg-Einreibekur mitgemacht. 14 Tage vor der Aufnahme bemerkte er wieder luetische Erscheinungen.

Neben Papeln an den Stimmbändern — konstatiert von der oto-laryngologischen Klinik — und stark positiver (++++) WaR. am Stamm ein pustulöses Syphilid und eine Rupia syphilitica. Temperatur zwischen 38,3 und 39,8°, von einer Angina non syphilitica herrührend. Eiweiß im Harn stark positiv. 21. IV. 1. Northovan iv. 23. IV. 2. Northovan iv. 25. IV. 3. Northovan iv., sonst bisher und weiterhin keinerlei andere Behandlung. Wegen der Albuminurie blande Diät. Temperatur noch immer über 39°, Eiweiß stark positiv. Heute im sofortigen Anschluß an die Einspritzung kurzdauerndes Übelsein. 27. IV. 4. Northovan; die spärlich gewordenen Reste des pustulösen Syphilids eingetrocknet, die Rupiastellen überkrustet. 4. V. 7. Northovan; die Krusten der Rupia lösen sich leicht ab. 11. V. Der Kranke wird heute nach der 10. Northovaninjektion frei von Erscheinungen entlassen. Harn ohne Eiweiß. WaR. unverändert (++++).

[1]) Auf Wiedergabe der Krankengeschichten muß aus Raummangel verzichtet werden.

Impetigines luetica des behaarten Kopfes, sowie sogenannte seborrhoische Papeln heilten raschest. Ebenso leicht wurden Iritiden und Tophi gebessert bzw. zur Rückbildung gebracht.

Etwas ausführlicher möchte ich ferner — bei aller notwendigen Kürze — folgender 6 Fälle gedenken, weil sie in mancher Beziehung Bemerkenswertes verrieten und andererseits die Auszüge aus ihren Krankengeschichten den Leser ein etwas deutlicheres Bild vom Verlaufe der Krankheitserscheinungen, der Behandlung und ihrem Erfolg gewinnen lassen. Die Kranken der 3 zuerst angeführten Krankengeschichten bekamen lediglich Northovan.

Fall 38. A. H., 21 jähr. lediges Dienstmädchen, aufgenommen 23. IV. 1923.

Diagnose: L. cut. lichenoides; Papulae impetiginos. capil. coron. vener., papul. angul. oris., Psor. palmar. et plantar. Papul. linguae. Polyscleradenitis. WaR. ++++.

Verlauf: 23. IV. 1. Northovan iv. 25. IV. 2. Northovan iv. 1. V. 5. Northovan. Die Papeln am Mundwinkel, an der Zunge und Stirne geschwunden. Das Exanthem stark im Rückgang, zum Großteil nur noch aus pigmentierten Flecken bestehend. Ebenso das squamöse Syphilid der Palmae und Plantae. 3. V. und 5. V. 6. und 7. Northovan. 8. V. Impetigo capillitii specifica vollkommen geschwunden, das lichenoide Exanthem überall verflacht, reaktionslos und zum Großteil tiefsepiabraun verfärbt. 9. V. 8. Northovan. Sämtliche Einspritzungen bisher ohne Nebenerscheinungen vertragen. 13. V. Die Pat. wird heute nach der 10. Northovanijektion erscheinungsfrei, aber mit noch ++ positiver Seroreaktion entlassen.

Fall 40. M. E., 21 jähr. lediger Schmied, aufgenommen 25. IV. 1923.

Diagnose: Scleros. init. labii super. Scleraden. Papul. pustul. capit. Coron. vener. L. c. lichenoid. WaR. ++++.

Verlauf: 25. IV. 1. Northovan iv. — ohne Beschwerden vertragen. 27. und 29. IV. 2. und 3. Northovan iv. 1. V. 4. Northovan. Die Impetigines geschwunden, die Corona veneris unter Pigmentierung abgeheilt, die Angina bis auf ganz geringfügige Spuren an der linken Tonsille eingeschmolzen, das Ulcus fast abgeheilt. Vom 3. V. bis 19. V. jeden 2. Tag Northovan. Keine Nebenerscheinungen. 19. V. Der Kranke wird erscheinungsfrei, mit WaR. + entlassen.

Fall 44. J. F., 25 jähr. lediger Arbeiter, aufgenommen 4. V. 1923.

Diagnose: Papul. crust. capit., Tophi front., Cephal. nocturn., Coron. vener. Pap. mucos or., Angina specif., Exanth. macul., Sclerad. inguin., Scleros. init. WaR. ++++.

Verlauf: 4. V. 1. Northovan. 5. V. Der Kranke fühlt sich wohler, die Tophi bilden sich zurück, schmerzen auf Druck fast nicht mehr. Die Kopfschmerzen haben bedeutend nachgelassen. Angina im Verschwinden. Am 6., 8. und 10. V. je ein Northovan, stets beschwerdefrei vertragen. Impetigo capillitii verschwunden, ebenso die Tophi. Die Sklerose beginnt zu überhäuten. 14., 16. und 18. V. abermals je ein Northovan; das Exanthem verschwindet. Am 20., 22. und 24. V. noch je ein Northovan. Am 26. V. auf eigenes Verlangen bei unveränderter (++++) WaR. entlassen.

Fall 47. I. W., 24 jähr. Bahnbediensteter, aufgenommen am 8. V. 1923. Der Kranke wurde im Oktober bis November 1922 wegen Sekundärlues einer kombinierten Neosalvarsan-Hg-Einreibkur unterzogen. Seit ungefähr 1 Woche neuerlich luetische Erscheinungen.

Diagnose: Pap. crustos. capit. Angina specif. Pap. linguae et labior. Leukod. coll. Roseol. figur. trunci. Pap. penis, scroti et ani.

9. V. 1. Northovan, sofort darauf kurz dauerndes Übelsein mit leichtem Brechreiz. 11. V. Auch heute im Anschluß an die 2. Northovaninj. leichtes Unwohlsein. Die Angina noch kenntlich, die Roseola etwas deutlicher geworden. 13. V. 3. Northovan. Das serpiginöse Syphilid am Hodensack ist vollkommen geschwunden (!) ebenso die Angina. Die Roseola noch als solche zu erkennen. Die WaR. unverändert. Vom 15. bis 27. V. jeden 2. Tag ein Northovan, daneben seit 26. V. Hg-Schmierkur von 2 g täglich. 3. VI. Heute Seroreaktion auf ++ abgeschwächt. 12. VI. Der Kranke wird geheilt entlassen. WaR. negativ.

Fall 59. F. J., 22jähr. lediger Mechaniker, aufgenommen am 2. VII. 1923 mit Lues secundaria. Seit 6 Wochen Geschwürchen am Glied. Aufnahmebefund: Angina specifica, beginnendes Exanthem, Sklerose an der Eichel, beiderseitige Leistendrüsenschwellung und komplette Hemmung der Seroreaktion.

Verlauf: Neben Northovan sofort Hg-Schmierkurbeginn von 2 g täglich. 6. VII. Heute sind nach der 3. Northovan Sklerose und Angina geschwunden. 13. VII. Bisher 11 Northovan und 12 Hg-Einreibungen. Sämtliche vergänglichen Erscheinungen geschwunden. 27. VII. Der Kranke wird heute nach 15 Northovan und 20 Hg-Einreibungen geheilt mit negativer WaR. entlassen.

Fall 83. R. R., 24jähr. Bauerntochter, aufgenommen am 6. VIII. 1923 mit Lues secundaria. Spezifische Impetigines an der behaarten Kopfhaut. Varicella syphilitica. Induratives Ödem des rechten großen Labiums. Papeln an der Crena ani und in der Genitalgegend. Psoriasis palmaris et plantaris, Leukoderma colli, WaR. ++++. Sofort Beginn mit Hg-Einreibungen von 2 g neben Northovan. 13. VIII. nach dem 4. Northovan Impetigo capillitii geschwunden, das Exanthem abgeblaßt, schuppend und zum Teil pigmentiert. Das Ödem des Labiums noch deutlich, die Papeln verflacht und überhäutet. 21. VIII. Nach 7. Northovan und 14 Schmiertagen vom Exanthem nur noch vereinzelte livide Flecke, die übrigen Erscheinungen verschwunden. 28. VIII. Die Kur heute mit 10 Northovan und 21 Hg-Einreibungen beendet. Pat. wird erscheinungsfrei, WaR. ++, entlassen.

Einem Syphilismittel pflegt man einen höheren Heilwert beizumessen, je nachdem die Seroreaktion negativ bleibt oder negativ wird oder sich verringert.

83 Kranke der Sekundärzeit hatten zu Beginn der reinen bzw. mit Quecksilberschmierkur zu 2 g täglich verbundenen Northovanbehandlung vollständige (++++) Hemmung. Bei 3 Kranken war sie +++ und bei 3 Kranken ++.

In 10 Fällen ging sie von ++++ auf +++ zurück, in 15 von ++++ auf ++, in 8 von ++++ auf +, in 7 von ++++ auf ±. 26 Kranke wurden negativ und 16 Kranke blieben unverändert stark positiv (++++). Bei den 3 Kranken mit +++ positiver Reaktion war sie nach Beendigung der Kur sehr schwach positiv (+), bei den 3 Kranken mit ++ WaR. war sie nach Beendigung der Kur negativ geworden. Zu den späteren Kontrolluntersuchungen stellte sich — wie leider überall — trotz eindringlichster Ermahnung, nur ein kleiner Teil der Pat. ein. Sie ergaben, daß bei einem Teil der Fälle, die mit positiver Seroreaktion entlassen worden waren, die WaR. nach einiger Zeit ohne inzwischen erfolgte Behandlung negativ wurde (5 Fälle) und auch bei einer 7 Monate später erfolgten Untersuchung negativ blieb. Von den mit negativer WaR. entlassenen Fällen blieb die Seroreaktion in 2 Fällen auch nach 8 Monaten noch negativ und waren diese Pat. bis dorthin auch erscheinungsfrei geblieben. Bei 2 mit ++ positiver WaR. entlassenen Kranken war bei dem einen die Seroreaktion nach 5 Monaten auf gleicher Höhe (++) geblieben, ohne daß sich Erscheinungen ge-

zeigt hätten. Bei dem 2. war sie nach 2 Monaten negativ geworden und blieb bei einer neuerlichen 6 Monate später vorgenommenen Untersuchung negativ.

Bemerkenswert ist ein Fall, der mit +++ positiver Seroreaktion entlassen wurde und der nach 6 Monaten — ohne jegliche inzwischen erfolgte Behandlung — einen komplett negativen Blutbefund hatte, sowohl was die WaR. als auch was das Meinicke-Verfahren anbelangt.

Allerdings waren auch Rückfälle zu sehen und kamen von den mit Northovan behandelten 118 Kranken im ganzen bisher 8 mit Rückfallserscheinungen neuerlich an unsere Klinik. Sie traten 2—7 Monate nach beendeter 1. Northovankur auf und betrafen in 5 von den 8 Fällen Pat., die mit positiver Seroreaktion entlassen worden waren. In einem Falle handelte es sich um eine aus äußeren Gründen vorzeitig abgebrochene Behandlung und in 2 Fällen um Kranke, die zur Entlassungszeit im Blut Spur einer Hemmung zeigten.

Von den 6 zur Behandlung gekommenen Fällen von Lues latens seropositiva wiesen 5 eine komplette Hemmung (++++), 1 Fall eine inkomplette Hemmung (++) der WaR. auf. Von ihnen wurden 4 negativ, 1 ging auf +, 1 auf ± zurück. Zu Erscheinungen im Sinne einer Provokation kam es nie.

Zusammenfassend möchte ich sagen, daß nach unseren Erfahrungen das Northovan die Seroreaktion vielleicht nicht so gut beeinflußt wie das Salvarsan, vorausgesetzt, daß das letztere in der nötigen Menge gegeben wird. Vielleicht verhält es sich aber beim Northovan ähnlich, wie es in letzter Zeit vielfach vom Wismut angenommen wurde, daß die Umstimmung des Blutes nicht sofort, sondern erst nach einiger Zeit erfolge. Damit wäre dann auch eine Erklärung für den negativen Blutbefund der Patienten gegeben, die mit positivem Blutbefund entlassen worden und inzwischen ohne jede Behandlung geblieben waren. Selbstredend kann aber auch hier erst längere genaue Beobachtung eines Krankenmaterials, das zur vorgeschriebenen Zeit auch tatsächlich zur Untersuchung erscheint, Aufschluß geben.

Kranke mit tertiär luetischen Erscheinungen kamen bisher 8 zur Northovanbehandlung und war bei allen eine rasche Besserung bzw. Heilung zu erkennen. Die ersten der Behandlung mit Northovan zugeführten Fälle bekamen nebenher weder Jodkali noch Salvarsan oder Quecksilber. Es sei hier wieder ein Fall einer schweren tertiären Lues ausführlicher zur Kenntnis gebracht, bei dem Northovan seine gute antiluetische Wirkung zeigte.

Fall 36. A. P., 45jähr. Gefällsaufsehersfrau, aufgenommen am 19. IV. 1923.

Aufnahmebefund: Schwächliche Frau. Am Vorderkopf über den Seitenwandtafeln 4 wie mit dem Locheisen herausgeschlagene, hellerstückgroße, eitrig belegte Usuren. Links am Vorderkopf bis in die Stirne hereinreichend ein kleinhandtellergroße, längliche, speckig-schmierig belegte Wundfläche. An beiden Augenbrauenbogen mit Krusten bedeckte Ulcerationen. Die Unterlider beider Augen sehr stark ödematös, besonders rechts, wo Ektropium besteht. Sattelnase. Auf der rechten Wangenseite ein Gumma in einer eingezogenen strahligen Narbe, ein ebensolches in der rechten Schläfengegend. Die Oberlippe mit borkigen gelben Krusten belegt, in der Mitte zwischen Nase und Lippenrot ein offenes Gumma. An der linken Wangenseite über dem Jochbogen bis zum Mundwinkel hin tiefgreifende

tertiäre Zerfallserscheinungen, die teilweise mit Krusten bedeckt sind. Weicher Gaumen durchlöchert, der Prozeß jedoch abgeheilt, Uvua fehlt. An der Außenseite des linken Knies eine handtellergroße strahlige Narbe. An der Außenseite desselben Unterschenkels ein nierenförmiges tertiäres Geschwür von Talergröße. Harn klar, frei von Eiweiß und Zucker. WaR. ++++.

Behandlung und Verlauf: 20. IV. 1. Northovan. 22. IV. 2. Northovan. 24. IV. 3. Northovan. Die Kranke spricht nachts irre, kommt aber auf Anruf sofort zu sich. 29. IV. 5. Northovan. 30. IV. Gestern abend Blutung aus den Gummen des Gesichtes und der Nase. Die bei der Aufnahme bestandenen Kopfschmerzen nach Angabe der Pat. bedeutend gebessert. Die Geschwüre am Vorderhaupt in Überhäutung. Die Gummen am Kopf flacher und reiner. Auch im Gesicht sind fast alle Krankheitsherde reiner, zum Teil schon abgeheilt, nicht mehr überkrustet. Subjektiv fühlt sich die Kranke bedeutend wohler. Am 2. V. und 8. V. wiederum je ein Northovan. Körpergewichtszunahme von $2^1/_2$ kg. Die lochförmigen Öffnungen am Scheitel sind noch deutlich, jedoch reiner. Vom 9. V. bis 15. V. jeden 2. Tag ein Northovan. 16. V. Von allen Öffnungen am Scheitel nur noch 2 offen, durch die man auf rauhen Knochen gelangt. Die letzthin noch offenen Geschwüre an Stirne und Unterschenkel fast gänzlich geschlossen. 17. und 22. V. noch je ein Northovan. 23. V. Die Erscheinungen sind derart gebessert, daß die Pat. in häusliche Pflege entlassen werden kann. WaR. unverändert stark positiv.

Wenn schon aus dieser Krankengeschichte wohl einwandfrei hervorgeht, daß auch tertiäre Lues durch das Northovan gut beeinflußt wird, so sei doch noch hinzugefügt, daß wir bei frischen Gummen des Gaumens usw. immer dieselben guten Erfolge hatten.

Weniger gut waren sie bei Kranken mit tertiärluetischen Veränderungen des Gefäßsystems. Von diesen wurde das Northovan nicht gut vertragen. Es traten bedrohliche Erscheinungen von seiten des Herzens ein. Hinzufügen möchte ich aber hier, daß es sich da um Fälle handelte, bei denen auch Neosalvarsan kontraindiziert gewesen wäre, um Fälle, bei denen eigentlich jede intravenöse Einspritzung an sich schon ein großer Eingriff ist. Die Seroreaktion blieb bei diesen veralteten Fällen immer auch nach Beendigung der Behandlung stark positiv.

Die Heilerfolge waren auch bei ererbter Lues sehr befriedigende. Die 4 weiblichen Kranken (im Alter von 18—27 Jahren), die mit solcher zur Behandlung gelangten, konnten alle 4 erscheinungsfrei bzw. geheilt entlassen werden, wenn auch die Seroreaktion nicht beeinflußt wurde und unverändert stark positiv blieb.

Der einzige Fall von Metalues, der zur Northovanbehandlung gelangte, eine beginnende Tabes dorsalis, zeigte subjektiv eine bedeutene Besserung der gastrischen Krisen und der Blaseninkontinenz. Seine Seroreaktion ging von +++ auf + zurück.

Ein Fall von Leukoplakie der Zunge blieb unbeeinflußt.

Aus dem Gesagten ergibt sich, daß das Northovan ein recht wirksames Antilueticum ist, das besonders die Schleimhauterscheinungen rasch zum Schwinden bringt. Es kann auch bei Schwangeren unbesorgt gegeben werden. Albuminurie und geringgradige Enteritis bilden gleichfalls kein Hindernis. In den bei uns zur Beobachtung gelangten Fällen trat eine Verschlechterung dieser Symptome nie ein.

Die bei der Northovanbehandlung beobachteten störenden Nebenerscheinungen trugen nie den Charakter *einer Vergiftung*. Sie lassen sich

in 2 Gruppen einteilen, in nichtbedrohliche und in bedrohliche. Von den nichtbedrohlichen sind zu nennen: Metallischer Geschmack im Munde, erhöhte Salivation, Übelkeit, Brechreiz, Erbrechen, brennendes Gefühl in der Magengegend, leichte Pulsbeschleunigung oder -verlangsamung. Alle diese Erscheinungen treten entweder sofort nach der Einspritzung auf oder im raschesten Anschluß an dieselbe, um aber ebenso rasch wieder zu schwinden. Sie sind bis zu einem gewissen Grade vergleichbar dem Übelbefinden nach übermäßigem Nicotingenuß.

Zu ihrer Vermeidung bewährt es sich, die Einspritzung nicht am sitzenden, sondern am liegenden Kranken zu machen. Oft konnte auf diese Weise bei Kranken, denen vorhergehende Injektionen Übelkeit verursacht hatten, diese vermieden werden. Bei schon eingetretenem Übelsein, Erbrechen, leistete Papaverin-Belladonna per os gegeben gute Dienste. Eine $^1/_2$ Stunde vor der Northovaninjektion verabreichte subcutane Einspritzung von 0,0005 Atropin bewirkte bei den meisten mit Übelkeit reagierenden Kranken in der Folge ein Ausbleiben dieser Nebenerscheinungen.

Nierenreizungen bzw. Eiweißharnen wurde durch Northovan nie hervorgerufen. Seitens des Zentralnervensystems, der Hirnhäute und der peripheren Nerven wurden auch in Fällen mit deutlicher Jarisch-Herxheimer-Reaktion auf der Haut, keinerlei Reizerscheinungen beobachtet. Nur die nach den Einspritzungen gelegentlichen Darmspasmen kann man als Vagusreizungen auffassen. Einer allfälligen Neigung zu derartigen spastischen Kontraktionen im Magen-Darmtrakt kann man erfolgreich durch täglich 2 eingrammige Tabletten Atropopapaverin während der Kur vorbeugen.

Im allgemeinen kann man das Mittel, trotz der mitunter bedrohlich aussehenden Nebenerscheinungen, bei Magen-Darmstörungen leichteren Grades, bei Labilität des Vasomotorensystems, Greisentum und hierdurch bedingter allgemeiner Schwäche des Organismus ruhig verwenden. Solche bedrohliche Erscheinungen sahen wir sonderbarerweise nur bei weiblichen Kranken und auch hier nur bei solchen mit schweren Herz- und Gefäßschädigungen, z. B. Myodegeneratio cordis, vorgeschrittener Arteriosklerose (besonders auf luetischer Grundlage).

So kam es bei einer Pat. mit Myodegeneratio cordis und Mesaortitis luetica gleich im Anschluß an die Einspritzung zu starkem Oppressionsgefühl, das auf die Herzgegend lokalisiert wurde. Die Pat. wurde blaß, sah verfallen aus und klagte über ausgesprochenen Lufthunger. Objektiv waren am Herzen etwas dumpfe Töne und zeitweise auftretende systolische Geräusche an der Spitze vorhanden, die als relativ muskulär gedeutet wurden. Eine Verbreiterung der Herzdämpfung konnte nicht nachgewiesen werden. Der Puls war klein, bradykard, weich, zeitweise zeigten sich Extrasystolen. Durch Darreichung von Campher (1 ccm Olei camphor. und Coffein 0,02) erholte sich die Kranke innerhalb weniger Stunden vollständig.

So fordern interkurrentes Fieber, Herzmuskelinsuffizienz, schwere, auch luetische Gefäßerkrankungen und starke akute Magendarmerkrankungen zu besonderer Vorsicht oder zum einstweiligen Ausschluß auf. Aber selbst da findet sich ein Ausweg, indem man nur ein halbes Northovan (also 0,025 Natriumorthovanadinat) verwendet. Anscheinend gewöhnt sich der Organismus an das Mittel, denn es konnte in manchen Fällen nach Vorbehandlung mit halbem Northovan nach einiger Zeit wieder zur Volldosis geschritten werden, ohne daß dann weitere Störungen aufgetreten wären. Bei Kranken mit dekompensierten Herzfehlern wäre zuerst zu trachten, die Kompensation wieder abzuwarten, bevor man mit Northovan beginnt.

Über unsere Veranlassung wird nunmehr das Northovan von der Firma Dr. *Neumann & Co.* in Ampullen geliefert, wobei jede Ampulle die fixe Menge von 0,05 g Natriumorthovanadinat gelöst in 3 ccm destilliertem Wasser enthält. Es ist eine wasserklare, ziemlich stark alkalisch reagierende Flüssigkeit, weshalb darauf zu achten ist, daß es erst kurz vor der zu machenden Einspritzung in die Spritze aufgesaugt werde, da es sonst Glas und Kolben angreifen kann.

Zu seinem Nachweis in den Ausscheidungen gab uns das liefernde Werk folgendes Verfahren an: Der schwach alkalisch gemachte Harn (Sputum, Faeces) werde mit Bleiacetat ausgefällt. Der entstandene Niederschlag enthalte alles etwa vorhandene Vanadium. Man sammelt den Niederschlag auf einen Filter, wasche etwas aus, löse in Salpetersäure und versetze die Lösung mit Wasserstoffsuperoxyd. Bei Gegenwart von Vanadinsäure entsteht rotgelbe Färbung, welche auf Zusatz von Ferrocyankaliumlösung wieder verschwindet. Trotz häufiger Versuche ist es mir nie gelungen, in Harn, Sputum und Stuhl die Färbung zu erzielen, trotzdem die zu untersuchenden. Ausscheidungen zu verschiedenen Zeitpunkten nach erfolgter Einspritzung abgenommen wurden. Es dürfte wohl die ausgeschiedene Menge eine so geringe sein, daß das angewendete Verfahren im Stiche läßt.

Verabreicht wurde es jeden 2. Tag, gewöhnlich in eine Ellenbogenvene und es stellte sich als unnötig heraus, über eine Gesamtzahl von 10 Northovan bei einer Kur, d. i. also 0,50 g Natriumorthovanadinat, hinauszugehen.

Einstmals hielt man das Quecksilber in Form der Schmierkur oder der innerlichen Darreichung für „das Syphilismittel“. Einer allgemeinen Überlieferung zufolge gab *Ricord* dieser Anschauung durch den Satz Ausdruck, „das Quecksilber suche im Körper das syphilitsche Gift auf und vernichte es“. So kam man zum Begriff der „spezifischen Syphilistherapie“. Dabei beirrte die heute noch zu bewundernde Wirkung des Jodkali nicht weiter, und doch hätte sie dem Begriff der „spezifischen Wirkung“ eigentlich schon einen Stoß geben müssen. In weiterer Folge lernte man die sog. metaluetischen Fälle kennen, bei denen das Quecksilber versagte. Den Ruf der Spezifität des Quecksilbers glaubte man dadurch erhalten zu können, daß man der Metalues keine reinsyphilitische Grundlage unterstellte. Das ist seither durch die Seroreaktion und den Spirochätennachweis auch hinfällig geworden. Das Quecksilber mußte endgültig den Ruf eines Spezificums verlieren. Da lernte man im Arsen, genauer genommen in gewissen Arsenverbin-

dungen, an deren Spitze Neosalvarsan, Salvarsan und Stovarsol stehen, ein weiteres Heilmittel kennen. Ihm schloß sich das chemisch nahestehende Wismut an. Quecksilber, Jod, Arsenmittel, Wismut können heute jedes für sich kaum mehr als „spezifische“ Syphilismittel angesehen werden, weil ihnen vorläufig wenigstens eine einheitliche arzneiliche Kraft noch nicht zugeschrieben werden kann.

Gesellt man hierzu nun das Northovan, dem eine chemische Verwandtschaft zu irgendeinem der bislang bekannten Syphilismittel vollkommen fehlt, so verliert sich der Begriff eines spezifisch wirkenden Mittels vollends. Aber noch eines lehrten die Northovanversuche: Die Wirkung kleinster Mengen. Als die Klinik am Beginn der mitgeteilten Versuche stand und man wahrnahm, daß schon nach 3 intravenösen Northovan der Körper sich zur Heilung anschickt, setzte uns die Wirkung solcher Arzneispuren in Erstaunen. Der Gegensatz zu dem in so hohen Arsenmengen zu gebenden Salvarsan und Stovarsol fiel wohltätig in die Augen und an die Gefahr der Vanadiumvergiftung braucht man weiter gar nicht zu denken. Seine Wirkung glich geradezu der eines Fermentes, ein Vergleich, dem eine besondere Bedeutung zuzumessen ist, wenn man erfährt, daß nach *Witz* (erwähnt nach *Henze*) ein Teil Vanadinsäure genügt, um bei Kalichloricumzusatz 270 000 Teile Anilin in Anilinschwarz überzuführen. Es wirkt also in diesem Fall als Sauerstoffüberträger. Nun fiel uns auf, daß das menschliche Blut, wenn es mit Northovan gemischt wurde, eine eigentümlich hellrote Farbe bekam. Die spektroskopische Untersuchung solchen Blutes zeigte deutlich die Streifen des Oxyhämoglobins. So wäre auch hier die Möglichkeit einer katalysatorischen Sauerstoffübertragung gegeben. Und hierin vielleicht ein Anfang zur Erklärung seiner arzneilichen Wirkung. Es fügt sich gut ein, daß das Neo- und das Salvarsan gleichfalls dem Sauerstoff gegenüber eine beträchtliche Aktivität bekunden.

Quecksilber, Arsen, Wismut sind dem pflanzlichen wie dem tierischen Lebewesen fremde Elemente. Nicht so das Jod. *Henze* entdeckte in den Blutkörperchen von Ascidien die Anwesenheit von Vanadium (Phalusia mamillata). Weiters bei Ascidia mentula, Ascidia fumigata, Ciona intestinalis, Diazona violacea. Das Leben dieser Tiere scheint ohne Vanadium nicht möglich zu sein. Vanadium hat also die Eignung, organische Verbindungen einzugehen. Auch dieser Umstand erleichtert das Verständnis für eine arzneiliche Wirkung beim Menschen, wenngleich Berührungs- und Vergleichungspunkte zwischen Mensch und so fern stehenden Tieren begreiflicherweise stark fehlen.

Obschon wir mit der Veröffentlichung dieser Mitteilungen so lange gewartet haben, bis eine beträchtliche Anzahl von behandelten Kranken sich angesammelt hatte, braucht es hier, wie bei allen derartigen Mitteln, noch eine geraume weitere Zeit, um zu einem wirklich vollkommen abschließenden Urteil kommen zu können. Die beobachteten

8 Rückfälle dürfen nicht entmutigen, sie kommen auch bei ausreichender Salvarsan-Quecksilberbehandlung vor.

Am beachtenswertesten scheint wohl die Wahrnehmung zu sein, daß die erreichten schönen Erfolge dem Umstande zuzuschreiben sind, daß die Versuche mit dem Natriumorthovanadinat und nicht mit dem Tetra- oder Hexavanadinat durchgeführt wurden.

Überdies wird es heutigentags wohltuend empfunden werden, daß die Behandlung mit Northovan eine wohlfeile ist.

Literatur.

Proescher, Frederick and *Harvey A. Seil, Arthur W. Stillians*, Americ journ. of syphilis **1**, Nr. 2. April 1917. — *Winkler, F.*, Dermatol. Wochenschr. **70**, Nr. 10. 1920. — *Fournier, L., C. Levaditi* und *A. Schwartz*, Cpt. rend. des séances de la soc. de biol. **87**, Nr. 23, S. 231. Sitzung vom 24. VI. 1922. — *Witz, G.*, Cpt. rend. des séances de la soc. de biol. **83**. — *Henze, M.*, Drei Mitteilungen. Hoppe-Seylers Zeitschr. f. physiol. Chem. I. Mitt. **72**, H. 5 und 6. 1911; II. Mitt. **79**, H. 3. 1912; III. Mitt. **86**, H. 4. 1913.

(Aus der Universitäts-Hautklinik und -Poliklinik zu München [Vorstand: Prof. *L. R. v. Zumbusch.*])

Zwillingspathologische Untersuchungen der Mundhöhle.

Von

Priv.-Doz. **Hermann Werner Siemens** und Dr. med. dent. **Xaver Hunold.**

(Eingegangen am 8. März 1924.)

Inhalt.

Material und Methodik.

Die Krankheiten und Anomalien der Mundhöhle sind ein praktisch wie theoretisch besonders wichtiges Grenzgebiet der Dermatologie. Das gilt nicht nur für die Zunge und die Schleimhaut der Mundhöhle und des Rachens, sondern auch für die Anomalien der Zähne; bei ihnen interessiert den Dermatologen allerdings weniger ihre Therapie, als

27*

vielmehr ihre Ätiologie. *Gibt es doch kaum eine Anomalie der Zähne, die nicht*, besonders in Frankreich, *als Zeichen kongenitaler Syphilis angesprochen worden wäre*! Der Nachweis der Erblichkeit ist deshalb auch bei den Zahnanomalien für den Dermatologen von unmittelbarem Interesse, weil durch ihn die syphilitische Ätiologie widerlegt wird.

Über die Bedeutung der Erblichkeit für die Krankheiten und Anomalien der Mundhöhle, besonders der Zähne, wurden bisher die widersprechendsten Ansichten vertreten. Mit Nachdruck bestreitet ein namhafter Teil der Odontologen jeden Einfluß der Erbanlagen, z. B. auf die Entwicklung der Irregularitäten des Gebisses (z. B. *Angle*, *Dewey*, *Herber*), während andere ebenso energisch für eine bald enger, bald weiter bemessene Bedeutung des Erblichkeitsmoments eintreten (z. B. *Euler*, *Kantorowicz*, *Knoche*, *Parreidt*, *Walkhoff*). Keine dieser Meinungen konnte sich bisher auf einigermaßen ausreichende Beobachtungen stützen. Sehen wir von den Arbeiten ab, welche sich auf die familiäre Progenie (*Kantorowicz*, *Knoche*, *Haecker*, *Strohmayer*), also auf ein Merkmal beziehen, welches nicht nur die Organe der Mundhöhle, sondern auch die äußere Körperform in auffallender Weise verändert, so läßt sich in der Literatur kaum etwas Positives auffinden. Neben ganz vereinzelten älteren Angaben über familiäre Über- bzw. Unterzahl der Zähne (*Michelson*) kann man eigentlich nur das familiäre Fehlen der oberen lateralen Schneidezähne anführen (*Roese*, *de Terra*, *Borchardt*, *Gärtner*). *Walkhoff* berichtet nur aphoristisch, daß er Stellungsanomalien bei 3 Brüdern gesehen, und daß er gelegentlich offenen Biß, äußerst tiefen Biß, Diastema und dergleichen in familiärer Häufung angetroffen habe. *Kantorowicz* sah ein Diastema 2 mal in 2 aufeinanderfolgenden Generationen und nimmt daher an, daß diese Anomalie sich dominant vererbe. Methodische Untersuchungen sind hierüber ebensowenig angestellt wie über die anderen Anomalien der Mundhöhle.

Da gerade bei den Gebißanomalien und der Caries der Zähne die Erforschung der Ätiologie auch von größtem *praktischen* Interesse ist, muß das Fehlen vererbungspathologischer Arbeiten von Seiten der Odontologen sehr auffallend erscheinen. Es erklärt sich jedoch, wie ich glaube, sehr einfach: erstens sind bei den familiären Anomalien der Mundhöhle familien-anamnestische Angaben fast niemals zu verwerten, weil solche Anomalien in der Regel nicht ohne weiteres sichtbar und vom Laien nicht zu beurteilen sind; zweitens pflegt auch die Untersuchung aller erreichbaren Familienmitglieder nur selten zu einem Resultat zu führen, weil meist nur die wenigen Familienmitglieder im mittleren Lebensalter eine Befundsaufnahme gestatten: die Kinder haben noch keine bleibenden Zähne, die älteren Personen meist schon Lücken. Bei der großen Schwierigkeit familienpathologischer Unter-

suchungen, denen wir sonst in der Vererbungspathologie bisher so gut wie jeden Fortschritt verdankten, erscheint die vererbungspathologische Erforschung des Gebietes der Mundhöhle als eine Domäne jener Arbeitsmethode, welche der eine von uns als „*Zwillingspathologie*“ bezeichnet hat, und deren Leistungsfähigkeit für die ätiologische Forschung a. a. O. dargelegt worden ist[1]).

Wir haben deshalb versucht, diese Methode auch auf das Gebiet der Mundhöhle anzuwenden. Zur Untersuchung standen uns nur Schulkinder zur Verfügung, doch konnten wir mit Erlaubnis der Behörden sämtliche Münchener Gymnasien, Lyzeen, Realschulen, Fortbildungsschulen, Mittel- und Volksschulen heranziehen. Von jedem Kind wurde ein Protokoll über die Befunde der Mundhöhle nebst Zahnbefund angelegt. Im ganzen wurden *182 Kinder* untersucht, nämlich *56 eineiige* und *35 zweieiige Zwillingspaare*. Die Diagnose der Eineiigkeit bzw. Zweieiigkeit erfolgte nach den a. a. O. ausgeführten Grundsätzen.

Ergebnisse.

Abkürzungen:
I = Incisivus, Schneidezahn.
C = Caninus, Eckzahn.
P = Prämolar, kleiner Backenzahn.
M = Molar, großer Backenzahn.

Die Zähne des Milchgebisses wurden ebenso, aber mit kleinen Buchstaben bezeichnet. Die Nummer und die Stellung des Zahnes wurde durch eine hoch- oder tiefgesetzte Zahl angedeutet, also z. B.
^{1}I = erster (oder mittlerer) oberer linker Schneidezahn.
i_{2} = zweiter (oder lateraler) unterer rechter Milch-Schneidezahn.
$^{1}C^{1}$ = oberer linker *und* oberer rechter Eckzahn.
Außerdem noch folgende Abkürzungen:
E. Z. = eineiige Zwillinge.
Z. Z. = zweieiige Zwillinge.
$++$ = ein Zwillingspaar, dessen Partner beide mit der betreffenden Anomalie behaftet sind.
$+\ominus$ = ein Zwillingspaar, von dem nur *ein* Zwilling behaftet ist.

Wir beginnen mit den *Anomalien der Zähne*; bei ihrer Einteilung halten wir uns an *Port-Euler*.

I. Anomalien der Größe und Form.

1. Wirklicher Riesenwuchs des ^{1}C.

E. Z. $1+\ominus$.
Z. Z. —.

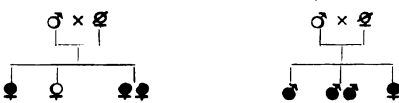
13jähr. ♂♂. Wirklicher Riesenwuchs ist gerade an den oberen Canini und den unteren 2. Prämolaren relativ häufig. Der Befund zeigt, daß diese Anomalie *durch die überwiegende Wirkung nichterblicher Faktoren* entstehen kann.

[1]) Vgl. auch Arch. f. Dermatol. u. Syphilis **147**, 7.

2. *Tuberculum earabelli.*

E. Z. 1 ++ (9j. ♀♀).
Z. Z. 1 ++ (9j. ♂♂).

Das Tuberculum anomale Carabelli ist ein fünftes Höckerchen, das an den [1]M[1] nahe dem Kauflächenrand am mesialen Abschnitt der der Zunge zugekehrten Fläche sitzt. Es wurde bekanntlich mehrfach auf angeborene Syphilis zurückgeführt. Der Befund an den E. Z. spricht jedoch entschieden für *Erblichkeit*, der an den Z. Z. für unkomplizierte Bedingtheit, am meisten für Dominanz. Wir haben in den betreffenden beiden Familien daher auch die übrigen Familienmitglieder untersucht. (⌀ = die betreffenden Zähne fehlen bereits, ● = leicht befallen, d. h. Tuberculum earabelli vorhanden, aber undeutlich ausgeprägt):



Die Befunde sprechen, infolge der Häufung der Anomalie in der zweiten Familie, für das Vorkommen des symmetrischen Tuberculum earabelli auf Grund einer *einfach dominanten Erbanlage.*

3. *Hyperplasie des Tuberculum incisivum an den* $^1I^1$.

E. Z. 1 ++, 1 (+) ϴ.
Z. Z. —.

Im ersten Fall (9 jähr. ♀♀) ist das hyperplastische Tuberculum doppelseitig vorhanden, im anderen (11 jähr. ♂♂) nur auf der rechten Seite.

Die Befunde sprechen für erbliche Bedingtheit der symmetrischen, nichterbliche Bedingtheit der asymmetrischen Fälle, bzw. für erbliche Bedingtheit mit erheblichen Manifestationsschwankungen.

4. *Embolus.*

E. Z. 1 + ϴ.
Z. Z. —.

Bei dem 13 jähr. ♂ befindet sich an der palatinalen Seite des [2]I, der leicht labialwärts durchgebrochen ist, ein Zahngebilde von der Form eines einfach gebauten spitzen Zackens (Zapfenzahn).

Der Befund spricht für *nichterbliche Bedingtheit.*

II. Anomalien der Struktur.

1. *Schmelzhypoplasien.*

Bei den Hypoplasien handelt es sich um bei der Verkalkung des Zahnes entstandene Defekte des Schmelzes, wobei auch das Dentin gewisse charakteristische Veränderungen aufweist. Die Defekte können in verschiedener Stärke und an verschiedenen Stellen des Schmelzbelages sich vorfinden, wodurch die natürliche Form des Zahnes beeinträchtigt wird. Die Ursache sieht man in allen, den kindlichen Organismus tief angreifenden Erkrankungen, einschließlich angeborene Syphilis, Rachitis und akute Infektionskrankheiten. Zur Beurteilung der Frage, wieweit hierbei eine idiotypische Disposition eine Rolle spielt, fehlte bisher jede Handhabe. Mit Hilfe unseres Zwillingsmaterials läßt sich jedoch ein ungefähres Urteil gewinnen, trotzdem wir nur bei 24 Paaren Schmelzhypoplasien fanden.

E. Z. 7 ++, 2 +(+), 1 + ϴ.
Z. Z. 6 ++, 2 +(+), 6 + ϴ.

Bei Abschätzung der Hypoplasien dem Grade nach zeigt sich, daß in 7 ÷ 6 Fällen beide Zwillinge etwa in gleichem Grade befallen sind, bei 2 + 2 Fällen ist

der eine Zwilling leicht, der andere schwer befallen, bei 1 + 6 Fällen ist einer befallen, der andere frei. Soweit die kleinen Zahlen ein Urteil erlauben, finden sich übereinstimmende Befunde häufiger bei E. Z. als bei Z. Z.; das spräche also für idiotypische Disposition. Doch finden sich unter den Z. Z. auch auffallend viel + +-Fälle, was dafür spricht, daß auch Außenfaktoren ausschlaggebend mitwirken, die beide Zwillinge in gleicher Weise treffen (z. B. Ernährungsmängel?, Infektion mit Masern usw.?).

Die Zahl der Zähne mit Schmelzhypoplasien beträgt bei den E. Z. 149, bei den Z. Z. 208. Berechnen wir nach einer Methode, die in der Naevusarbeit des einen von uns angegeben ist, wieviel Prozent die hypoplastischen Zähne des hypoplasieärmeren Zwillings von den hypoplastischen Zähnen des anderen ausmachen, so erhalten wir:

	Bleibende Zähne %	Milchzähne %	Insgesamt %
E. Z. (10 Paare)	62,3	77,3	63,7
Z. Z. (14 Paare)	43,3	—[1]	35,9

Der Unterschied in der Zahl der hypoplastischen Zähne ist also bei den E. Z. geringer als bei den Z. Z. Die Zahlen für die Milchzähne sind allerdings ihrer Kleinheit wegen (39 + 29 Zähne) kaum zu verwerten.

Immerhin sprechen aber unsere Befunde mit einer erheblichen Wahrscheinlichkeit dafür, daß bei den Schmelzhypoplasien *eine idiotypische Disposition mitspricht*, die aber *in ihrem Ausmaß offenbar gering* ist.

2. *Hutchinsonsche Zähne.*

E. Z. —.
Z. Z. 1 + ϴ.

Anscheinend unterscheidet sich die Hutchinsonsche Schmelzhypoplasie der mittleren oberen Schneidezähne in ihrer früher ausschließlich für syphilitisch gehaltenen Ätiologie nicht grundsätzlich von den übrigen. Der vereinzelte Befund an Z. Z. erlaubt keine Schlußfolgerungen.

III. Anomalien der Zahl.

A. Überzahl der Zähne.

Stehenbleiben der Milchzähne findet sich in etwa 1% aller Gebisse (*Berten*).

1. *Stehenbleiben des* $_2i$.

E. Z. —.
Z. Z. 1 + ϴ.

10 jähr. ♂♂, $_2i$ steht an normaler Stelle, der bleibende Zahn $_2I$ ist weit lingualwärts davon durchgebrochen und steht da in voller Größe.

2. *Stehenbleiben des* c_1.

E. Z. —.
Z. Z. 1 + ϴ.

14 jähr. ♂♂, c_1 steht an normaler Stelle, C_1 ist sehr weit lingualwärts davon durchgebrochen und steht da in voller Größe. Die vereinzelten Befunde gestatten noch keine ätiologischen Schlüsse.

[1]) Die absoluten Zahlen sind:

$$\text{E. Z.}\quad \frac{69}{43}\quad \frac{22}{17}\quad \frac{91}{58}$$

$$\text{E. Z.}\quad \frac{125}{54}\quad \frac{29}{0}\quad \frac{153}{55}$$

B. Unterzahl der Zähne.

Die Frage, ob wirkliche Unterzahl oder Retention vorliegt, konnten wir in den einzelnen Fällen nicht entscheiden, da das nur durch Röntgenuntersuchungen möglich wäre. Bekanntlich handelt es sich beim Fehlen der seitlichen Schneidezähne meist um wirkliche Unterzahl, beim Fehlen der Eckzähne fast stets um Retention, beim Fehlen der Prämolaren bald um Unterzahl, bald um Retention (*Port-Euler*).

1. Symmetrisches Fehlen von $^{2}I^{2}$.

E. Z. 2 ++.
Z. Z. —.

In dem einen Fall handelt es sich um 16 jähr. ♂♂. Die Zahnreihen sind geschlossen, Platz für die fehlenden Zähne ist nicht vorhanden. Die Eltern tragen bereits Zahnersatz und können nicht angeben; ob ihnen gleichfalls die oberen lateralen Schneidezähne gefehlt haben.

Im anderen Fall handelt es sich um 8 jähr. ♀♀ mit 4 mm breitem Diastema zwischen den oberen mittleren Schneidezähnen. Platz für die fehlenden Zähne ist nicht da, die Entscheidung ist jedoch schwer, da die Durchbruchszeit für die lateralen oberen Schneidezähne das 7. bis 10. Jahr ist (*Berten*).

Die Befunde sprechen sehr für *erbliche Bedingtheit*, was sich mit den mehrfachen Beobachtungen über familiäres Auftreten der Anomalie (vgl. oben) deckt.

2. Fehlen von C^{1}.

E. Z. 2 + ϴ.
Z. Z. —.

13jähr. ♀♀ und 11jähr. ♀♀.

3. Fehlen von ^{1}C.

E. Z. 1 + ϴ.
Z. Z. —.

Der Fall ist mit dem einen der beiden vorher zitierten identisch, da nämlich dem einen der 13jähr. ♀♀ C^{1}, dem anderen ^{1}C fehlt.

4. Fehlen von $_{1}C$.

E. Z. 1 + ϴ.
Z. Z. —.

13jähr. ♂♂, bei dem einen ist der Raum für $_{1}C$ sehr verengt, ^{1}C ist noch nicht durchgebrochen, die rechten Eckzähne sind vorhanden; der Bruder besitzt einen bleibenden (^{1}C) und drei Milch-Eckzähne.

5. Fehlen von $_{2}P$.

E. Z. 1 ++.
Z. Z. —.

12jähr. ♀♀, die bezüglichen Prämolaren fehlen auch rechterseits bei beiden, doch ist rechts Platz für sie vorhanden, links nicht.

Die Befunde zeigen, daß bei *einseitigem* Fehlen von Zähnen *die nichterblichen Faktoren entschieden überwiegen.*

6. Symmetrisches Fehlen von $^{1}C^{1}$.

E. Z. 1 ++, 1 +(+).
Z. Z. 1 +(+), 1 + ϴ.

E. Z.: 13jähr. ♂♂, die betreffenden Zähne fehlen beiderseits bei beiden; der Raum dafür ist etwas verengt, bei dem einen Bruder noch mehr als bei dem anderen; 11jähr. ♀♀, bei dem einen Mädchen fehlen beide oberen Eckzähne, Raum dafür ist fast nicht vorhanden, bei dem anderen besteht links genau der gleiche Befund, rechts ist jedoch der Eckzahn vorhanden. — Z. Z.: 14jähr. ♂♂, bei dem einen stehen noch die $^{1}c^{1}$, bei dem anderen ist der rechte Eckzahn vorhanden, links

steht der Milcheckzahn; 9jähr. ♀♀, der Raum für die entsprechenden Eckzähne ist sehr verengt, Milcheckzähne sind angeblich nicht extrahiert worden; bei der Schwester sind die Milcheckzähne vorhanden.

7. Symmetrisches Fehlen von $^{2}P^{2}$.

E. Z. 1 ++.
Z. Z. 1 + Θ.

12jähr. ♀♀, für die genannten Prämolaren ist kein Platz vorhanden; im Unterkiefer fehlen bei beiden die beiden ersten Prämolaren, doch ist hier Raum vorhanden; 9jähr. ♀♀, Raum für die betreffenden Prämolaren sehr verengt; bei der Schwester an entsprechender Stelle links ein Milchzahn, rechts genügender Raum vorhanden.

Die Beurteilung der Befunde wird durch das noch jugendliche Alter der Patienten erschwert[1]), doch ist daraus ersichtlich, daß bei dem *doppelseitigen Fehlen von Zähnen* (nicht nur der lateralen oberen Schneidezähne!) *die Erbanlagen eine erhebliche, ja vielleicht die entscheidende Rolle spielen.* Der ätiologische Unterschied in dem symmetrischen und asymmetrischen Fehlen von Zähnen wird auch deutlich, wenn wir die mitgeteilten Fälle summarisch behandeln:

Symmetrisches Fehlen von Zähnen	E. Z.	5 ++,	—
	Z. Z.	1 ++,	2 + Θ
Asymmetrisches Fehlen von Zähnen	E. Z.	1 ++,	4 + Θ
	Z. Z.	—	—

Unter den E. Z. überwiegen beim symmetrischen Fehlen die konkordanten, beim asymmetrischen Fehlen die diskordanten Fälle.

IV. Anomalien der Stellung.

Natürlich kommen hier nur die sog. primären Stellungsanomalien in Betracht, diejenigen also, die während der Entwicklung des Gebisses, besonders in der Zeit der zweiten Dentition auftreten; man nimmt allgemein an, daß sie in pathologischen Verhältnissen ihren Grund haben, die in den Kiefern oder im Zahnkeime gelegen sind.

A. Drehung um die Längsachse.

1. $_{1}I_{1}$ *symmetrisch mit der mesialen Kante nach lingual bzw. mit der distalen Kante nach labial gedreht.*

E. Z. 1 ++, 2 + Θ.
Z. Z. —, 5 + Θ.

2. $_{1}I_{1}$ *symmetrisch mit der mesialen Kante nach labial bzw. mit der distalen Kante nach lingual gedreht.*

E Z. 1 ++, —.
Z. Z. 1 ++, —.

3. $_{2}I_{2}$ *symmetrisch mit der mesialen Kante nach lingual bzw. mit der distalen Kante nach labial gedreht.*

E. Z. 7 ++, 3 + Θ.
Z. Z. 1 ++, 2 + Θ.

4. $^{1}I^{1}$ *symmetrisch mit der distalen Kante nach palatinal gedreht,* so daß der Oberkiefer in gewisser Weise spitzbogenförmig aussieht.

E. Z. 9 ++, 4 + Θ.
Z. Z. —, 6 + Θ.

5. $^{2}I^{2}$ *symmetrisch mit der distalen Kante nach palatinal oder mit der mesialen Kante nach palatinal gedreht.*

E. Z. 2 ++, —.
Z. Z. 2 ++, 2 + Θ.

[1]) Die Durchbruchszeit der Eckzähne ist das 9.—14. Jahr *(Berten).*

Daß bei den leichten Drehungen der oberen lateralen Schneidezähne ererbte Anlagen eine Rolle spielen, wurde schon von *Port-Euler* vermutet. Unser Material liefert für diese Vermutung zum erstenmal den Beweis, da bei den E. Z. nur konkordante Fälle angetroffen wurden, während bei den Z. Z. die diesbezügliche Ähnlichkeit eine viel geringere ist, denn es halten sich hier ++- und + ϴ-Fälle die Wage.

6. $^{1}I^{1}$ *symmetrisch mit der mesialen Kante nach palatinal gedreht.*

E. Z. 1 ++, 1 + ϴ.
Z. Z. —, 2 + ϴ.

Aus dem starken Überwiegen der ++-Paare unter den E. Z. ist ohne weiteres ersichtlich, daß *für die symmetrische Drehung der Schneidezähne* (nicht nur der oberen lateralen!) *die Erbanlagen von entschiedener Bedeutung* sind, wenn auch, wie die + ϴ-Fälle unter den E. Z. beweisen, *eine nicht unbedeutende Paravariabilität besteht.*

7. $_{1}I$ *mit der mesialen Kante nach lingual oder mit der distalen Kante nach lingual gedreht.*

E. Z. 1 ++, 2 + ϴ.
Z. Z. —.

8. I_{1} *mit der mesialen Kante nach lingual oder mit der distalen Kante nach lingual gedreht.*

E. Z. —, 1 + ϴ.
Z. Z. 1 ++, 1 + ϴ.

9. $_{2}I$ *mit der mesialen Kante nach lingual oder mit der distalen Kante nach lingual gedreht.*

E. Z. 2 ++, 3 + ϴ.
Z. Z. —, 1 + ϴ.

10. I_{2} *mit der mesialen Kante nach lingual oder mit der distalen Kante nach lingual gedreht.*

E. Z. 3 ++, 3 + ϴ.
Z. Z. 2 ++, 3 + ϴ.

11. ^{1}I *mit der mesialen Kante nach palatinal oder mit der distalen Kante nach palatinal gedreht.*

E. Z. —, 2 + ϴ.
Z. Z. —, 1 + ϴ.

12. I^{1} *mit der mesialen Kante nach palatinal oder mit der distalen Kante nach palatinal gedreht.*

E. Z. 1 ++, 1 + ϴ.
Z. Z. —, 2 + ϴ.

13. ^{2}I *mit der mesialen Kante nach palatinal gedreht.*

E. Z. 1 ++, 1 + ϴ.
Z. Z. —, —.

14. I^{2} *mit der mesialen Kante nach palatinal gedreht.*

E. Z. —, 2 + ϴ.
Z. Z. 1 ++, 3 + ϴ.

Die Befunde lehren, daß die *einseitigen* Drehungen der Schneidezähne um ihre Längsachse *von den Erbanlagen sehr viel unabhängiger* sind, trotzdem die mehrfachen ++-Fälle unter den E. Z. vielleicht noch eine gewisse erbliche Disposition vermuten lassen.

15. $_{1}C_{1}$ *symmetrisch mit der mesialen Kante nach lingual oder mit der distalen Kante nach labial gedreht.*

E. Z. 1 ++, 1 + ϴ.
Z. Z. —, 1 + ϴ.

16. $_{1}C_{1}$ *symmetrisch mit der distalen Kante nach lingual oder mit der mesialen Kante nach labial gedreht.*

E. Z. 5 ++, —.
Z. Z. —, —.

17. $_1C$ *mit der mesialen Kante nach lingual oder mit der distalen Kante nach lingual gedreht.*

E. Z. 1 ++, 2 +Θ.
Z. Z. —, 1 +Θ.

18. C_1 *mit der distalen Kante nach lingual oder mit der mesialen Kante nach labial gedreht.*

E. Z. —, 1 +Θ.
Z. Z. 2 ++, 2 +Θ.

Die ätiologischen Verhältnisse liegen bei den symmetrischen und asymmetrischen Drehungen der Eckzähne offenbar denen bei den Schneidezähnen ganz analog.

19. $_1P$ *mit der labialen Fläche nach mesial gedreht.*

E. Z. —, —.
Z. Z. —, 2 +Θ.

20. ^1P *mit der labialen Fläche nach mesial gedreht.*

E. Z. —, 1 +Θ.
Z. Z. —, —.

Auch diese wenigen Fälle von einseitiger Drehung der Prämolaren sprechen gegen einen stärkeren Einfluß der Erbanlagen.

Summieren wir alle Befunde ohne Rücksicht darauf, an welchen Zähnen sie gewonnen wurden, so erhalten wir für die symmetrische Drehung ein starkes Überwiegen der ++-Paare unter den E. Z., während bei den Z. Z. die Proportion sich umkehrt. Der starke Einfluß der Erbanlagen ist damit erwiesen, wenngleich die relativ große Zahl der +Θ-Paare unter den E. Z. deutlich zeigt, daß die Paravariabilität dieser Anomalien eine große ist. Für die asymmetrische Drehung erhalten wir fast die gleiche Proportion zwischen ++- und +Θ-Paaren bei E. Z. und bei Z. Z. Es folgt hieraus unmittelbar, daß bei diesen asymmetrischen Anomalien die entscheidende Ursache in Außenfaktoren zu suchen ist. Die erhaltenen Zahlen sind:

Symmetrische Drehung der Zähne	E. Z.	27 ++,	11 +Θ.
	Z. Z.	4 ++,	18 +Θ.
Asymmetrische Drehung der Zähne . . .	E. Z.	9 ++,	19 +Θ.
	Z. Z.	6 ++,	16 +Θ.

B. Durchbruch außerhalb der Zahnreihe.

1. $^2I^2$ *symmetrisch labialwärts durchgebrochen.*

E. Z. 2 ++, 2 +Θ.
Z. Z. —, —.

2. $^2I^2$ *symmetrisch palatinalwärts durchgebrochen.*

E. Z. —, —.
Z. Z. 1 ++, 1 +Θ.

3. I^1 *labialwärts durchgebrochen.*

E. Z. 1 ++, —.
Z. Z. —, —.

4. ^2I *palatinalwärts durchgebrochen.*

E. Z. 1 ++, 1 +Θ.
Z. Z. —, —.

5. I^2 *palatinalwärts durchgebrochen.*

E. Z. —, 1 +Θ.
Z. Z. —, 2 +Θ.

6. ^{2}I *labialwärts durchgebrochen.*
E. Z. —, 1 + ϴ.
Z. Z. —, 1 + ϴ.

7. I_1 *labialwärts durchgebrochen.*
E. Z. —, 1 + ϴ.
Z. Z. —, —.

8. $_{2}I$ *lingualwärts durchgebrochen.*
E. Z. —, 1 +. ϴ
Z. Z. —, —.

9. I_2 *lingualwärts durchgebrochen.*
E. Z. —, —.
Z. Z. —, 1 + ϴ.

Die Befunde über Durchbruch der Schneidezähne außerhalb der Zahnreihe lehren, daß in den symmetrischen Fällen ein gewisser Einfluß der Erbanlagen vorhanden ist, während die asymmetrischen Fälle im wesentlichen durch Außenfaktoren erklärt werden müssen.

10. $^{1}C^{1}$ *symmetrisch labialwärts durchgebrochen.*
E. Z. 1 ++, —.
Z. Z. —, 2 + ϴ.

11. ^{1}C *palatinalwärts durchgebrochen.*
E. Z. —, 1 + ϴ.
Z. Z. —, —.

12. C^{1} *palatinalwärts durchgebrochen.*
E. Z. —, —.
Z. Z. —, 1 + ϴ.

13. ^{1}C *labialwärts durchgebrochen.*
E. Z. 1 ++, —.
Z. Z. 1 ++, —.

14. C^{1} *labialwärts durchgebrochen.*
E. Z. 1 ++, —.
Z. Z. —, 1 + ϴ.

15. C_1 *lingualwärts durchgebrochen.*
E. Z. —, —.
Z. Z. —, 1 + ϴ.

16. ^{1}P *buccalwärts durchgebrochen.*
E. Z. 1 ++, —.
Z. Z. —, —.

17. P^{2} *buccalwärts durchgebrochen.*
E. Z. —, —.
Z. Z. —, 1 + ϴ.

18. P_1 *lingualwärts durchgebrochen.*
E. Z. —, 1 + ϴ.
Z. Z. —, —.

19. P_2 *lingualwärts durchgebrochen.*
E. Z. —, 1 + ϴ.
Z. Z. —, —.

Wie bei der Drehung der Zähne um ihre Längsachse so spielen auch bei dem Durchbruch der Zähne außerhalb der Zahnreihe *die Erbanlagen eine gewisse, wenn auch nicht die allein entscheidende Rolle, sofern die*

Dislokation symmetrisch vorhanden ist. Das folgt daraus, daß sich bezgl. der symmetrischen Dislokationen die E. Z. ähnlicher sind als die Z. Z.:

Symmetrischer Zahndurchbruch außerhalb der Zahnreihe: E. Z. 3 ++, 2 + Θ.
Z. Z. 1 ++, 3 + Θ.
Asymmetrischer Zahndurchbruch außerhalb der Zahnreihe: E. Z. 5 ++, 8 + Θ.
Z. Z. 1 ++, 8 + Θ.

Im Gegensatz zu unseren Befunden bei asymmetrischen Drehungen der Zähne scheinen aber bei den asymmetrischen Dislokationen die E. Z. gleichfalls ähnlicher zu sein als die Z. Z., wenn nicht die erhaltenen Ziffern ein Spiel des Zufalls, also einen Fehler der kleinen Zahl darstellen. Immerhin ist der Einfluß der Erbanlagen bei den einseitigen Fällen deutlich geringer als bei den doppelseitigen, da die + Θ-Fälle auch bei den E. Z. stark überwiegen. Auf jeden Fall sind also *die asymmetrischen Dislokationen vorwiegend nichterblich bedingt.*

C. Mesiale und distale Verlagerung.

1. $_2P$ *nach distal verlagert.*
E. Z. —, —.
Z. Z. —, 1 + Θ.
2. $_1I_1$ *stehen nach oben divergierend im Kiefer.*
E. Z. 1 ++, 1 + Θ.
Z. Z. —, 1 + Θ.
3. $_2I_2$ *stehen nach oben divergierend im Kiefer.*
E. Z. 1 ++, —.
Z. Z. 1 ++, —.

Nach diesen Befunden ist die divergierende Stellung der unteren Schneidezähne offenbar *in manchen Fällen erblich bedingt*; doch gibt es auch Formen, die durch Außenfaktoren verursacht sind, bzw. Fälle, bei denen die Paravariabilität den Einfluß des Idiotypus überdeckt.

D. Bißanomalien.

1. Abweichungen in sagittaler oder meso-distaler Richtung:
1a. Klasse I nach Angle (normaler Biß).
E. Z. 36 ++, 7 + Θ.
Z. Z. 22 ++, 4 + Θ.
1b. Klasse II nach Angle (Prognathie).
E. Z. 2 ++, 2 + Θ.
Z. Z. 1 ++, 3 + Θ.
1c. Klasse III nach Angle (Progenie).
E. Z. —, 1 + Θ.
Z. Z. —, 2 + Θ.

Die Befunde zeigen, daß der Erbeinfluß bei der Prognathie und Progenie von manchen Autoren stark überschätzt wurde (z. B. *Kantorowicz*). Wir wissen zwar aus familienpathologischen Untersuchungen (s. oben), daß die Progenie auf Grund einer dominanten Erbanlage auftreten *kann*. Diese Ätiologie scheint jedoch nur für einzelne (vielleicht besonders hochgradige) Formen zuzutreffen. Denn die Tatsache, daß

sich in unserem Material die E. Z. kaum ähnlicher sind als die Z. Z., läßt darauf schließen, daß in den von uns beobachteten Fällen von Bißanomalien *nichterbliche Faktoren eine recht wesentliche, vielleicht die ausschlaggebende Rolle gespielt haben.*

2. Abweichungen in frontaler Richtung (Kreuzbiß).

E. Z. —, —.
Z. Z. —, 1 + θ.

3. Abweichungen in vertikaler Richtung (offener Biß).

E. Z. —, —
E. Z. —, —

V. Mißbildungen im Bereiche der Mundhöhle.

1. Diastema des Oberkiefers.

E. Z. 13 ++, 13 + θ.
Z. Z. 8 ++, 12 + θ.

2. Diastema des Unterkiefers.

E. Z. 4 ++, 3 + θ.
Z. Z. 2 ++, 5 + θ.

Als Diastema oder Trema bezeichnet man einen abnormen Zwischenraum zwischen den mittleren Schneidezähnen. *Kantorowicz* beobachtete diese Anomalie 2 mal in 2 aufeinanderfolgenden Generationen; er nimmt deshalb an, daß das Diastema dominant erblich sei. Unser Material zeigt jedoch auch hier, daß der Löwenanteil an der Entstehung dieser Anomalie sicher *nichterblichen Faktoren* zukommt. Allerdings scheinen — in geringerem Maße — auch die Erbanlagen mitzusprechen; denn Übereinstimmung bezüglich des Diastemas scheint unter E. Z. etwas häufiger vorzukommen als unter Z. Z. Ob diese größere Ähnlichkeit der E. Z. darauf zurückzuführen ist, daß dem Diastema eine geringe idiotypische Disposition zugrunde liegt, oder darauf, daß zwar die Mehrzahl der Diastemafälle nichterblich, einzelne Fälle aber erblich bedingt sind, läßt sich — wie mehrfach in der Zwillingspathologie — nicht entscheiden. Für die Existenz erblicher Fälle neben den (ganz oder vorwiegend) nichterblichen sprechen die erwähnten Beobachtungen von *Kantorowicz* und die Tatsache, daß der einzige Fall, in dem wir ein wirklich ausgesprochenes Diastema (4 mm) vorfanden (7jähr. ♀♀), E. Z. betraf, die beide behaftet waren.

3. Lingua plicata. E. Z. —, —.
Z. Z. 1 ++, 2 + θ.

4. Leichte Querfalten auf dem Zungenrücken.

E. Z. 12 ++, —.
Z. Z. 2 ++, 7 + θ.

In einem Fall (E. Z. 9jähr. ♀♀) zeigte die Zunge bei beiden Mädchen in völlig übereinstimmender Weise eine tiefe Längsfurche in der Medianlinie und 2 Querfalten auf dem Zungenrücken. Auch in den anderen 11 ++-Fällen bei E. Z. war die Ähnlichkeit in der Art der Faltenbildung eine auffallende. Nur in einem Fall (9jähr. ♀♀) bestand eine mäßige gradu-

elle Verschiedenheit. Beide Mädchen hatten eine übereinstimmende Längsfurche; bei der einen strahlten aber von dieser eine Reihe unbedeutender Querfurchen aus, die bei der Schwester nur eben angedeutet waren.

Das gelegentliche familiäre Auftreten der Lingua plicata (*Payenneville*, *Siemens*) kann keinen Beweis für die idiotypische Natur dieser Anomalie liefern, weil nur wenige Familienmitglieder befallen waren, und weil die Lingua plicata an sich schon relativ häufig vorkommt. Die Frage kann deshalb nur durch Beobachtungen an E. Z. entschieden werden. Doch glückte uns die Auffindung ausgesprochener Fälle bisher nicht. Immerhin zeigen aber die über leichte Quer- und Längsfalten auf dem Zungenrücken erhobenen Befunde, daß *die Faltenbildung auf der Zunge ganz vorwiegend idiotypisch bedingt ist*; eine gleiche Ätiologie für die eigentliche Lingua plicata darf man also wohl vermuten.

5. Abnorm große Papillae fungiformes.

E. Z.	—,	2 + θ.
Z. Z.	—,	1 + θ.

Diesen spärlichen Befunden nach scheint die Entwicklung der Papillae fungiformes von den Erbanlagen weitgehend unabhängig zu sein.

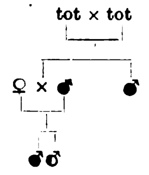
6. Foramina palatina.

E. Z.	1 ++,	— .
Z. Z.	— ,	— .

Bei den 13jähr. ♂♂ sieht man am Übergang vom harten zum weichen Gaumen neben der Raphe palati mediana an der Stelle der Foveola palatina symmetrische kleine Einziehungen bzw. rundliche tiefe Grübchen. Es ist ja bekannt, daß an dieser Stelle schon normalerweise nicht selten Furchen und Gruben als unmittelbare Reminiscenz der ursprünglichen Kiemenfurchen übrig bleiben, etwas kompliziert durch sekundäres Falten- und Leistenwachstum seitens der Kiemenwülste. Dadurch, daß sich an der Grenze des harten und weichen Gaumens das sphenoidale Nasenseptum mit dem Gaumendach vereinigt, wird hier Gelegenheit zu besonderen Gewebsverschiebungen geboten (*Grünwald*).

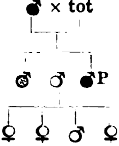
Vielleicht handelt es sich in unserem Befund nur um eine besonders starke Entwicklung der Foveolae palatinae, die ja als flache, oft etwas länglich geformte Vertiefungen an dieser Stelle nicht selten angetroffen werden. Auf jeden Fall aber ist der Befund in dieser Ausprägung abnorm. In der Literatur konnten wir darüber bis jetzt nichts finden.

Das übereinstimmende Verhalten beider E. Z. (die Knaben wurden auf dem Dermatologen-Kongreß in München vorgestellt) spricht *für idiotypische Bedingtheit der Anomalie.* Allerdings ist eine Knabe rechts nicht so deutlich befallen als links; es besteht also eine gewisse Paravariabilität. Daß die erbliche Bedingtheit unkompliziert, und zwar *einfach dominant* ist, macht der kleine Stammbaum wahrscheinlich, den wir durch Untersuchung der anderen Familienmitglieder zusammenstellen konnten:



Beim Vater und dessen Bruder fanden wir die gleiche Anomalie vollkommen symmetrisch ausgebildet.

Durch diesen Fall angeregt untersuchten wir auch die Familie eines poliklinischen Patienten, der die gleiche Anomalie darbot. Wir erhoben folgenden Befund:



Der behaftete Bruder des Patienten zeigte die Anomalie nicht so deutlich ausgeprägt, der Vater dagegen ist genau so behaftet wie der Patient; bei beiden ist die Anomalie vollständig symmetrisch.

Über die erbliche Bedingtheit der gewöhnlichen Foveola palatina ist unseres Wissens noch nichts bekannt.

VI. Caries der Zähne.

Über die Bedeutung der Erbanlagen für die Entstehung der Zahncaries werden die widersprechendsten Ansichten vertreten, ohne daß irgendwelche eindeutigen Unterlagen existieren. *J. Bauer* fand bei E. Z. Caries der gleichen Zähne und schloß aus diesem Befund auf idiotypische Bedingtheit der Caries. Ein solcher Fall zeigt aber nur, daß die „Auslese interessanter Fälle", welche in der familienpathologischen Kasuistik eine so verhängnisvolle Rolle gespielt hat. auch auf zwillingspathologischem Gebiete zu irrigen Ansichten über den Einfluß der Erbanlagen auf die Entstehung menschlicher Krankheiten führen kann. Denn es ließ sich an meinem Zwillingsmaterial feststellen, daß eine idiotypische Disposition, wenn ihr vielleicht auch eine gewisse Bedeutung bei der Cariesneigung verschiedener *Menschenrassen* zukommen mag, zur Erklärung der *individuellen* Unterschiede bezüglich der Caries in unserer Bevölkerung nicht herangezogen werden kann. Ich fand nämlich bei der Beurteilung der Ähnlichkeit jedes einzelnen Paares in bezug auf die Zahncaries folgende Verhältniszahlen:

E. Z. 9 ++, 11 (+)(+), 7 +(+), 6 (+)⊖, 6 + ⊖, 8 ⊖⊖.
Z. Z. 4 ++, 10 (+)(+), 4 +(+), 2 (+)⊖, 6 (+)⊖, 5 ⊖⊖.

Die Caries war also unter den

E. Z. 28 mal gleich, 13 mal etwas verschieden, 6 mal stark verschieden,
Z. Z. 19 „ „ , 5 „ „ „ 5 „ „ „

oder unter den

E. Z. 28 mal gleich, 19 mal verschieden
Z. Z. 19 „ „ 10 „ „

Die Ähnlichkeit der E. Z. ist also in diesem Punkte kaum größer als die der Z. Z.

Um nun das subjektive Moment bei der Beurteilung der Ähnlichkeit auszuschalten, haben wir die Zahl der cariösen Zähne bei E. Z. und Z. Z. festgestellt und nach der oben erwähnten Methode berechnet, wieviel Prozent die cariösen Zähne des cariesärmeren Zwillings von den Zähnen des cariesreicheren ausmachen. Wir erhielten auf diese Weise als Prozentzahl der cariösen Zähne des cariesärmeren Zwillings folgende Werte:

	Bleibende Zähne %	Milchzähne %	Insgesamt %
E. Z. (41 Paare)	30,9	45,8	48,6 ± 7,9
Z. Z. (25 Paare)	42,9	30,4	40,2 ± 9,8

Aus diesen Zahlen ergibt sich in objektiver Weise, daß bezüglich der Zahncaries die Ähnlichkeit beider Zwillinge gering und unter den E. Z. nicht nachweislich größer ist als unter den Z. Z. Bei den bleibenden Zähnen wurde sogar eine *geringere* Ähnlichkeit der E. Z. gefunden; und wenn bei der Gesamtzahl der cariösen Zähne die Ähnlichkeit der E. Z. größer ist, so ergibt sich doch aus der Berechnung des mittleren quadratischen Fehlers der kleinen Zahl, daß alle diese Unterschiede innerhalb des einfachen Wertes dieses Fehlers liegen, daß sie also keine Bedeutung beanspruchen können. Mit Sicherheit ergibt sich aber aus den gefundenen Zahlenwerten, *daß den Erbanlagen eine praktisch irgendwie ins Gewicht fallende Bedeutung bei der Entstehung der Zahncaries nicht zukommt,* da sich andernfalls bei dem verhältnismäßig großen Material doch irgend etwas davon hätte zeigen müssen.

Literatur.

Angle, Okklusionsanomalien der Zähne. Berlin 1913. — *Borchardt,* Über die Reduktion der kleinen Schneidezähne des Oberkiefers. Zeitschr. f. zahnärztl. Orthopädie 1922. — *Dewey,* Vergleichende Anatomie der Zähne. St. Louis 1919. — *Euler,* s. *Port-Euler.* — *Gärtner,* Das Fehlen der oberen lateralen Schneidezähne und die kongenitale Lues. Dermatol. Wochenschr. **72,** 505. 1921. — *Grünwald,* Mundhöhle, Rachen und Nase. München 1922. — *Haecker,* Der Familientypus der Habsburger. Zeitschr. f. indukt. Abstammungs- u. Vererbungslehre **6,** 61. 1911. — *Herber,* Die Lehre von der Vererbung in ihrer letzten Konsequenz auf Kiefer und Zähne des Menschen. Leipzig 1910. — *Kantorowicz,* Die Progenie und ihre Vererbung. Dtsch. Monatsschr. f. Zahnheilk. 1915, H. 3. — *Knoche,* Die Erblichkeit des vorspringenden Kinns der Nachkommen Goethes. Zeitschr. f. zahnärztl. Orthopädie **13,** H. 3. 1921. — *Michelson,* Zum Kapitel der Hypertrichosis. Virchows Arch. f. pathol. Anat. u. Physiol. **100,** 66. 1885. — *Parreidt,* Die Ursachen der Mißverhältnisse zwischen der Größe der Kiefer und derjenigen der Zähne. Dtsch. Monatsschr. f. Zahnheilk. 1884. — *Payenneville,* Langue scrotale en série familiale. Ann. de dermatol. et syphiligr. 1905, S. 141. — *Port-Euler,* Lehrbuch der Zahnheilkunde. München 1920. — *Röse,* Über die Rückbildung der seitlichen Schneidezähne des Oberkiefers und der Weisheitszähne im menschlichen Gebiß. Dtsch. Monatsschr. f. Zahnheilk. 1906. — *Siemens,* Über Keratosis follicularis. Arch. f. Dermatol. u. Syphilis **139,** 62. 1922. — *Siemens,* Über die Bedeutung der Erbanlagen für die Entstehung der Muttermäler. Arch. f. Dermatol. u. Syphilis **147,** 1. 1924. — *Siemens,* Die Zwillingspathologie. Ihre Bedeutung, ihre Methodik, ihre bisherigen Ergebnisse. Springer, Berlin 1924. — *Strohmayer,* Die Vererbung des Habsburger Familientypus. Arch. f. Rassen- u. Gesellschaftsbiol. **9,** 150. 1912. — *de Terra,* Überblick über den heutigen Stand der Phylogenie des Menschen in bezug auf die Zähne. 1905. — *Walkhoff,* Der Einfluß der Vererbung und der funktionellen Selbstgestaltung bei der Entstehung von einigen Stellungsanomalien der Zähne. Dtsch. Monatsschr. f. Zahnheilk. 1910.

Über den Einfluß der Extraktbereitung auf den serologischen Luesnachweis.

Von

Dr. **Walter Rosenberg** (Karlsruhe i. B.).

Aus der wissenschaftlichen Abteilung des Instituts für experimentelle Krebsforschung in Heidelberg [Direktor: Prof. Dr. *H. Sachs*].)

(*Eingegangen am 20. März 1924.*)

Bei der maßgeblichen Bedeutung, die der Beschaffenheit des Extraktreagens beim serologischen Luesnachweis zukommt, verdient das analytische Studium des Einflusses der Bereitungsart der Extrakte auf ihre biologische Funktion ein dominierendes Interesse. Steht die Extraktfrage schon bei der WaR. im Mittelpunkt, so erfordert sie ganz besondere Beachtung bei den neueren einzeitigen Flockungsreaktionen, deren Brauchbarkeit zur Serodiagnostik der Syphilis an erster Stelle durch den Extrakt bestimmt wird. Gerade in dieser Hinsicht weichen aber die Rezepte, die von den verschiedenen Autoren zur Extraktherstellung empfohlen werden, nicht unwesentlich voneinander ab.

Zur Sachs-Georgi-Reaktion[1]) (S.-G.-R.) dienen aus feuchten Organen hergestellte Alkoholextrakte, die in geeigneter Weise mit Alkohol verdünnt und mit Cholesterin versetzt werden. *Dreyer* und *Ward*[2]) brauchen zu ihrer als „Sigma-Reaktion" bezeichneten Methodik, die eine Modifikation der S.-G.-R. darstellt, Extrakte nach dem Vorgang von *Bordet-Roulens*[3]). Es werden dabei, wie das schon *Noguchi* und *Bronfenbrenner*[4]) empfohlen hatten, die acetonlöslichen Bestandteile aus dem Organ entfernt. Die Extraktion erfolgt aus getrocknetem Organ. Der schließlich erhaltene Alkoholextrakt wird cholesteriniert. Der von *Meinicke* für seine D.-M.[5]) benutzte Extrakt geht gleichfalls von getrockneten Organen aus. Durch Vorbehandlung mit Äther werden die ätherlöslichen Bestandteile entfernt und sodann ein Alkoholextrakt hergestellt.

Ein direkter Vergleich dieser 3 Extraktbereitungen auf Grund der Erfahrungen mit den Methoden der Autoren ist schon deshalb nicht ohne weiteres möglich, weil die Herzen verschiedener Tiere als Ausgangsmaterial dienen. *Sachs-Georgi* verwenden Rinderherz, *Dreyer-Ward* nehmen wie *Bordet-Roulens* Kalbsherz und *Meinicke* Pferdeherz. Aber auch abgesehen von diesen Differenzen des ursprünglichen Materials ist eine Parallele keineswegs zu ziehen, worauf schon *Sachs*[6]) hingewiesen hat. Denn es handelt sich um folgende unterscheidende Merkmale:

1. Sachs-Georgi-Extrakte (aus Rinderherz): direkte Alkoholextraktion des feuchten Organs;

2. Bordet-Roulens-Extrakte (aus Kalbsherz): a) Vorbehandlung mit Alkohol, b) Trocknen, c) Acetonvorextraktion;

3. Meinicke-Extrakt (aus Pferdeherz): a) Trocknen, b) Äthervorextraktion.

Wenn sich die Bordet-Roulens-Extrakte bzw. die Meinicke-Extrakte von den Sachs-Georgi-Extrakten unterscheiden, so kann also außer der Beschaffenheit des Organs sowohl die Trocknung als auch die Vorbehandlung mit Aceton oder mit Äther von Bedeutung sein. Dazu kommt noch, daß die Trocknung nach dem Verfahren von *Bordet-Roulens* nach Vorbehandlung mit verhältnismäßig wenig Alkohol, im Brutschrank bei 37°, nach *Meinicke* und nach *Lesser*[7]) direkt bei 50—55° erfolgt.

Aus allen diesen Gründen schien es nicht ohne Interesse zu sein, den Einfluß der verschiedenen Faktoren bei der Extraktbereitung für die Brauchbarkeit zum serologischen Luesnachweis zu prüfen. Ich glaubte dabei, zunächst die Herkunft des Organs unberücksichtigt lassen zu dürfen und habe mich auf die Frage beschränkt, ob und wie aus einem und demselben Organgewebe unter Variieren der in Betracht kommenden Momente hergestellten Extrakte sich unterscheiden. Als Ausgangsmaterial wählte ich ein Rinderherz, das zu den einzelnen Herstellungen an Menge ausreichte. Zugleich sollte geprüft werden, wie sich bei einfacher Extraktion der feuchten Organe mit Alkohol die Bedingungen bei Veränderung der Mengenverhältnisse und bei Ersatz des reinen Alkohols durch den mit Phtalsäure denaturierten Spiritus gestalten.

Die hergestellten Extrakte dienten sowohl zur WaR. als auch zur S.-G.-R. Sie wurden, um ein Bild ihrer Reaktionsbreite zu gewinnen, bei verschieden starker Alkoholverdünnung ohne und mit Cholesterinzusatz geprüft.

Die Wassermann-Reaktion wurde derart ausgeführt, daß je 0,25 ccm 10fach verdünnten Meerschweinchenserums mit je 0,25 ccm 5fach verdünnten inaktivierten Patientenserums und je 0,25 ccm 6fach fraktioniert verdünnten Extraktes 1 Stunde bei 37° digeriert wurden, worauf Zusatz von Hammelblut und Amboceptorverdünnung erfolgte.

Zur Anstellung *der S.-G.-R.* wurden 0,5 ccm 5fach verdünnten Patientenserums mit je 0,25 ccm 6fach (zweizeitig) verdünnten Extraktes gemischt. Die Ablesung der Flockung geschah nach 2—4stündigem sowie nach 24stündigem Brutschrankaufenthalt.

I.

Zunächst möchte ich über meine Versuche berichten, die den Einfluß der Mengenverhältnisse und des Phtalsäurespiritus bei der Extraktbereitung nach *Sachs-Georgi* dartun sollten. Zu diesem Zwecke wurde folgendermaßen verfahren:

a) 230 g (von Sehnen und Fett befreiten) mit der Fleischmaschine zerkleinerten Rinderherzens mit 1150 ccm 96proz. Alkohols unter Zusatz von Glasperlen an 3 Tagen je 3 Stunden im Schüttelapparat geschüttelt. Nach 8tägigem Stehen bei Zimmertemperatur filtriert. Verhältnis von Organgewicht zu Alkohol = 1 : 5.

b) 100 g Rinderherz mit 2 ccm Alkohol in gleicher Weise behandelt. Verhältnis von Organgewicht zu Alkohol = 1 : 2.

c) 50 g Rinderherz mit 500 ccm Alkohol ebenso behandelt. Verhältnis von Organgewicht zu Alkohol = 1 : 10.

d) Rinderherz wie bei a) behandelt, aber mit Phtalsäurealkohol statt mit reinem Alkohol.

Bei den Versuchen erwies sich der Extrakt 1 : 2 als unbrauchbar. Auch bei Cholesterinierung war keine Eignung weder für WaR. noch für S.-G.-R. zu erzielen. Es ist das verständlich, wenn man berücksichtigt, daß die Extraktion bei diesen Mengenverhältnissen in Wirklichkeit eben mit einem ziemlich niedrigprozentigen Alkohol erfolgt. Auf die Wichtigkeit eines günstigen Verhältnisses von feuchtem Organ und Alkohol hat aber schon *Meinicke*[8]) hingewiesen. Es werden also bei hinreichendem Wassergehalt nur wenige für den serologischen Luesnachweis in Betracht kommende Lipoide gelöst, oder es überwiegen in dem verdünnten Alkohol gelöste Stoffe so, daß ein geeignetes relatives Verhältnis nicht erreicht wird. Dafür, daß jedenfalls nur wenig wirksame Stoffe in Lösung gehen, spricht der Umstand, daß *Bordet-Roulens* die Vorbehandlung des feuchten Organs mit wenig Alkohol (100 g Organ + 100—125 ccm Alkohol) nur als Mittel benutzten, um die rasche Trocknung des Organs im Brutschrank zu erzielen. Die Vorbehandlung in dieser Weise dürfte also für den Gehalt an wirksamen Extraktivstoffen verhältnismäßig belanglos sein.

Zwischen den beiden im Verhältnis 1 : 5 und 1 : 10 hergestellten Extrakten ließ sich ein wesentlicher Unterschied in ihrer Eignung zur WaR. und S.-G.-R. nicht feststellen. Beide lieferten bei zweckmäßiger Alkoholverdünnung und Cholesterinierung durchaus brauchbare Reagenzien. Der Cholesterinzusatz bewirkte übereinstimmend bei beiden Methoden, daß die Empfindlichkeit gesteigert bzw. bei der S.-G.-R. erst ermöglicht wurde, und daß die Extrakte dabei stärker mit Alkohol verdünnt werden konnten, ohne an Schärfe über Gebühr einzubüßen. Der Unterschied zwischen beiden Extraktbereitungen äußerte sich nur in quantitativer Hinsicht, indem der 1 : 5 hergestellte Extrakt sich reicher an Lipoidstoffen erwies, als der im Verhältnis 1 : 10 erhaltene. Als eine Funktion dieses Lipoidgehaltes ist der Cholesteringehalt anzusehen, den die Extrakte bzw. ihre alkoholischen Verdünnungen ertragen. Bei dem Extrakt 1 : 5 erwies sich eine 5fache alkoholische Extraktverdünnung mit einem Zusatz von 0,3 ccm 1proz. Cholesterins auf 5 ccm als optimal für die S.-G.-R., während bei Extrakt 1 : 10 nur 0,2 ccm des 1proz. Cholesterins zu 5 ccm der gleichen Verdünnung gefügt werden konnten, ohne die Grenzen des charakteristischen Gepräges zu überschreiten. In gleichem Sinne spricht der Umstand, daß bei Extrakt 1 : 5 bei einer Verdünnung mit Alkohol im Verhältnis 1 : 10 bei Zusatz von 0,5 ccm Cholesterin zu 5 ccm, bei Extrakt 1 : 10 schon bei einem

Zusatz von 0,3 ccm Cholesterin zu 5 ccm der 5fachen alkoholischen Verdünnung Extraktflockung erfolgte.

Es dürfte in ökonomischer Hinsicht daher gleich sein, ob man bei der Extraktion des feuchten Rinderherzens für die Bereitung eines Sachs-Georgi-Extraktes Alkohol im Verhältnis 1 : 5 oder 1 : 10 anwendet.

Was den durch Phtalsäurealkohol erhaltenen Extrakt anlangt, so ergab sich, daß die Extraktion und auch die spätere Verdünnung des Rohextraktes mit Phtalsäurealkohol keinen störenden Einfluß auf die WaR. ausübt. Es tritt zwar bei der Verdünnung des Phtalsäurealkohols mit Kochsalzlösung eine Flockung auf, die wohl auf die unzureichende Wasserlöslichkeit der Phtalsäure zurückzuführen ist, jedoch wird die Verwendbarkeit der Extraktverdünnung zur WaR. dadurch nicht gehindert.

Wenn auch die bei der üblichen 6fachen Verdünnung entstehenden Niederschläge sich bei weiterem Zusatz von physiologischer Kochsalzlösung, wie er ja in der Extraktkontrolle bei der S.-G.-R. erfolgt, sich wieder zu lösen schienen, so war doch nach 24 Stunden Brutschrankaufenthalt wieder eine Eigenflockung in den Extraktkontrollen zu bemerken. Es gelang aber, durch Herstellung einer 10fachen Verdünnung des Extraktes mit 0,85 proz. Kochsalzlösung an Stelle der üblichen 6fachen Verdünnung diese Eigenflockung zu vermeiden und derart grundsätzlich auch eine Eignung des Phtalsäure-Alkoholextraktes zur S.-G.-R. zu erreichen. Ob diese Extrakte in gleicher Weise brauchbar sind, wie die mit gewöhnlichem Alkohol bereiteten, werden erst weitere Versuche zeigen müssen.

Anhangsweise sei noch über Versuche, Extrakte aus *gefaultem Rinderherz* herzustellen, berichtet. Schon *W. Georgi*[9]) konnte mitteilen, daß Meerschweinchenherzen nach vorangegangener Fäulnis leicht uncharakteristisch reagierende Extrakte ergeben, während das bei Rinderherzen weniger der Fall ist. Bei letzteren führt die Fäulnis im wesentlichen dazu, daß nur ein geringerer Cholesterinzusatz für die Wassermannsche Reaktion vertragen wird. Meine eigenen Versuche bestätigen für die WaR. den geringen Einfluß der Fäulnis auf Rinderherzen. Der Extrakt wurde derart bereitet, daß 50 g feuchte Rinderherzsubstanz nach 2tägigem Aufenthalt im Brutschrank von 37° mit 250 ccm Alkohol extrahiert wurden. Dieser Extrakt war für die WaR. brauchbar, neigte aber sowohl ohne als auch mit Cholesterinzusatz meist zu Eigenhemmung. Für die S.-G.-R. erwies sich der Extrakt als nicht geeignet, weil er je nach der Verdünnung und dem Cholesterinzusatz entweder beim Verdünnen mit Kochsalzlösung Eigenflockung aufwies, oder sich gegenüber dem Syphilitikerserum als zu wenig empfindlich zeigte.

II.

Zu weiteren vergleichenden Untersuchungen wurden, wie schon erwähnt, die Verfahren von *Bordet-Roulens* und *Meinicke* zur Extraktgewinnung geprüft. Dabei sollte zugleich festgestellt werden, wie weit außer dem Trocknen der Organe die Vorextraktion mit Aceton oder Äther

von wesentlicher Bedeutung ist. Es wurde daher einerseits genau nach den Vorschriften der Autoren, andererseits (Kontrollen) unter Ausschalten der Vorextraktion folgendermaßen verfahren:

e) *E. Bordet-Roulens*: 100 g von Sehnen und Fett befreites mit der Fleischmaschine zerkleinertes feuchtes Rinderherz mit 125 ccm 96proz. Alkohols versetzt, 2 Tage bei Zimmertemperatur stehen gelassen, des öfteren aufgeschüttelt, dann filtriert. Das Gewebe auf einer Glasscheibe 1 Tag lang bei 37° getrocknet, darauf 200 ccm Aceton hinzugefügt, 10 Tage bei Zimmertemperatur stehen gelassen, dann das Aceton abgegossen, nochmals wenig Aceton hinzugetan, nach 1 Tage filtriert, das Gewebe einige Stunden bei 37° getrocknet, darauf mit 200 ccm Alkohol versetzt; 8 Tage Extraktion bei Zimmertemperatur, dann wieder Filtration.

f) „*Bordet-Kontrolle*“ wie bei e) unter Auslassung der Acetonextraktion.

g) Der nach der *Meinickeschen Extraktionsvorschrift* bereitete Extrakt: 22 g von Sehnen und Fett befreites bei 50—55° getrocknetes Rinderherz im Mörser zerrieben, dazu 198 ccm Äther hinzugefügt, 1 Stunde geschüttelt, dann filtriert. Der in die Flasche zurückgebrachte Organbrei bei 37° getrocknet und zu diesem Pulver 198 ccm 96proz. Alkohols hinzugefügt. Nach 11 Tage langem Stehen (häufiges Umschütteln) filtriert.

h) „*Meinicke-Kontrolle*“ wie bei g), aber unter Fortlassung der Äthervorextraktion.

Was zunächst den Bordet-Roulens-Extrakt anlangt, so muß noch einmal aufmerksam gemacht werden, daß die Verdünnung in allen Versuchen schematisch 6fach, für die WaR. fraktioniert, für die S.-G.-R. zweizeitig erfolgte. Es ist daher durchaus möglich, daß durch Abänderung der Verdünnungsart, die ja nicht der von *Bordet-Roulens* angegebenen entspricht, bessere Bedingungen erzielt werden können. Trotzdem erwies sich der Bordet-Roulens-Extrakt zur WaR. auch ohne Cholesterinzusatz als gut geeignet. Der Ausgangsextrakt konnte noch 20fach mit Alkohol verdünnt werden und war dabei hinreichend empfindlich. Cholesterinzusatz ermöglichte eine viel stärkere Alkoholverdünnung, so daß sich sicher die 100fache, zuweilen sogar die 400fache Verdünnung bei einem Cholesterinzusatz von 0,15 ccm 1proz. Cholesterins auf 5 ccm der alkoholischen Verdünnung noch als durchaus geeignet erwies. Es bestätigen also diese Erfahrungen die Angabe von *Bordet-Roulens*, daß auf dem eingeschlagenen Wege sich Extrakte bereiten lassen, die in bezug auf Spezifität und Empfindlichkeit gut brauchbar sind und vielleicht gegenüber den direkten alkoholischen Feuchtextrakten den Vorzug einer größeren Ökonomie zu besitzen scheinen.

Bezüglich des Einflusses der Aceton-Vorextraktion hat sich in der entsprechenden Kontrolle [„Bordet-Kontrolle“ (f)] ergeben, daß in praktischer Hinsicht der Unterschied nicht wesentlich ist. Zwar wird durch die Acetonwirkung augenscheinlich die eigenhemmende Wirkung des Extraktes herabgesetzt, was den Angaben von *Bordet-Roulens* entspricht; da jedoch die Verdünnungsmöglichkeiten bei der „Bordet-Kontrolle“ ebensoweit gezogen sind, wie bei den eigentlichen Bordet-Extrakten, spielt die Interferenz der sich nur bei höheren Extrakt-

konzentrationen geltend machenden Eigenhemmung praktisch keine Rolle. Für die WaR. erscheint also unter den befolgten Versuchsbedingungen die Vorextraktion mit Aceton bei der Alkoholextraktion des getrockneten Agens nicht von ausschlaggebender Bedeutung. Die Extrakte erwiesen sich mit und ohne Vorextraktion in bezug auf Spezifität und Empfindlichkeit gleichgut brauchbar.

Für die *S.-G.-R.* war auch bei den Extrakten aus getrockneten Organen Cholesterinzusatz erforderlich, um eine hinreichende Flockung zu erzielen. Durch Cholesterinzusatz war es möglich, geeignete Reagenzien zu erhalten, wobei an Empfindlichkeit ein Vorteil gegenüber den Feuchtextrakten zuweilen zu bestehen schien, wenn auch in anderen Fällen die cholesterinierten Feuchtextrakte sich als geeigneter erwiesen. Der eigentliche Bordet-Roulens-Extrakt war der „Bordet-Kontrolle“ gegenüber insofern überlegen, als sich die letztere nicht so stark mit Alkohol verdünnen ließ. Es traten nämlich bei Alkoholverdünnung und entsprechendem Cholesterinzusatz schon früher Eigenflockung und damit unspezifische Ergebnisse auf. Man darf daher wohl annehmen, daß durch die Acetonvorextraktion elektiv eine relative Anreicherung derjenigen Lipoide im Organextrakt erzielt würde, die das Cholesterin im Emulsionszustand zu halten vermögen. So erklärt es sich, daß der quantitativ lipoidreichere, als „Bordet-Kontrolle“ bezeichnete Extrakt durch die qualitative Verschiebung des Lipoidspiegels weniger Cholesterin verträgt als der lipoidärmere Bordet-Roulens-Extrakt.

Wie sehr es auf das gegenseitige Verhältnis der Lipoide im Extrakt ankommt, zeigen Erfahrungen, nach denen Cholesterinzusatz eine Eigenflockung unter Umständen auch beseitigen kann, während letztere nach weiterer Steigerung des Cholesterinzusatzes wieder auftritt. So ergab sich z. B. bei aufsteigendem Cholesterinzusatz zu je 5 ccm des 10fach mit Alkohol verdünnten Bordet-Kontrollextraktes und folgender 6facher Verdünnung mit 0,85 proz. Kochsalzlösung folgendes Bild:

Zusatz von 1 proz. Cholesterin (ccm).

	0,3	0,4	0,5	0,6	0,7
Flockung	+	—	—	+	++

Unter Umständen scheint also das Cholesterin auch die Eigenflockung hemmen zu können. Die Flockung bei größerem Cholesterinzusatz erklärt sich wohl als eine Ausflockung des Cholesterins selbst.

Die hemmende Wirkung des Cholesterins ergab sich deutlich auch bei dem „Meinicke-Kontrollextrakt“ (h), wie folgendes Beispiel zeigt: 6fache Verdünnung in 0,85 proz. Kochsalzlösung. Zusatz von 1 proz. Cholesterinzu 5 ccm 3fach mit Alkohol verdünnten Meinicke-Kontrollextraktes.

	0	0,2	0,3	0,5	0,9	1,5 ccm
Flockung	++	++ (+)	++	++	—	—

Hier tritt also bereits ohne Cholesterinzusatz Eigenflockung auf, die bei einer weiteren Cholesterinsteigerung verschwindet.

Was die *Meinicke-Extrakte* anlangt, so sei ausdrücklich darauf hingewiesen, daß es sich hier keineswegs darum handelt, die Brauchbarkeit des Meinicke-Extraktes zu erproben. Das ist schon deswegen nicht angängig, weil ja *Meinicke* seine Extrakte aus Pferdeherzen bereitet, während hier ausschließlich Rinderherzextrakt benutzt wurde. Für mich kam es lediglich darauf an, festzustellen, wie sich der von *Meinicke* gebrauchte Modus der Extraktbereitung für die Gewinnung von Rinderherzextrakten bewährte. Der Meinicke-Extrakt gab bei der WaR. etwa entsprechend dem Bordet-Roulens-Extrakt an, nur daß der letztere seltener zur Eigenhemmung neigte. Beide schienen ohne Cholesterinzusatz die Feuchtextrakte an Empfindlichkeit etwas zu übertreffen, durch Cholesterinierung wurde auch hier ein Ausgleich erzielt. Primär ließ sich der Extrakt ohne Cholesterin 10fach mit Alkohol verdünnen, bei Cholesterinzusatz (0,3 ccm einer 1 proz. Cholesterinlösung auf 5 ccm der Alkoholverdünnung) ergab die 100fache alkoholische Verdünnung noch brauchbare Resultate. In Übereinstimmung mit den Erfahrungen mit dem Bordet-Roulens-Extrakt zeigte auch hier der unter Fortlassen der Äthervorextraktion bereitete „Meinicke-Kontrollextrakt“ häufiger Eigenhemmung als der Meinicke-Extrakt.

Bei der Cholesterinierung ergab sich interessanterweise insofern ein besonderes Bild, als die Meinicke-Kontrollextrakte bei Cholesterinzusatz stärker mit Alkohol verdünnt werden konnten, als die Meinicke-Extrakte selbst. Die Äthervorextraktion scheint also in nicht unerheblichem Maße biologisch wichtige Lipoide zu entfernen.

Für die S.-R.-G. war es schwer, eine geeignete Verdünnung und Cholesterinierung für den Meinicke-Extrakt zu treffen. Er scheint mehr Cholesterin zu Flockung zu benötigen, als die anderen Extrakte, jedoch bei hinreichender Erprobung gleichfalls zu brauchbaren Ergebnissen zu führen. Die Meinicke-Kontrollextrakte ohne Äther erwiesen sich für die S.-G.-R. erst brauchbar bei hinreichender Alkoholverdünnung und Cholesterinierung, weil bei den höheren Konzentrationen, wie schon erwähnt, Eigenflockung bei der Kochsalzverdünnung auftrat. Eine ausreichende Erprobung mußte aus äußeren Gründen unterbleiben.

Wenn man die hier mitgeteilten Versuche zusammenfassend überblickt, so ergibt sich übereinstimmend, daß die aus getrocknetem Organ hergestellten Extrakte sich wenigstens für die WaR. erheblich stärker mit Alkohol verdünnen lassen, als die aus feuchtem Organ bereiteten. Zum Teil erklärt sich das aus dem verschiedenen Verhältnis von Trockensubstanz zum Alkohol. Während bei den Trockenextrakten ein Verhältnis von 1 : 10 vorhanden ist, ist es bei den feuchten Extrakten höchstens 1 : 25 oder weniger. Außerdem darf man aber vielleicht auch damit

rechnen, daß aus den Trockenorganen und in konzentriertem Alkohol qualitativ eine andere Lipoidzusammensetzung in Lösung geht, als aus den feuchten Organen, durch die ja ein mehr oder weniger großer Wassergehalt des Extraktes erzielt wird*).

Jedenfalls ergibt sich für die WaR. eine etwa 5mal größere Verdünnungsmöglichkeit der aus getrocknetem Organ hergestellten Extrakte.

Die Verdünnungsgrenzen waren:

bei Extrakten aus feuchten Organen ohne Cholesterinzusatz etwa 5 fach, mit Cholesterinzusatz etwa 20fach;

bei Extrakten aus getrocknetem Organ ohne Cholesterin etwa 10 bis 20fach; mit Cholesterin etwa 100fach.

Was die Wirksamkeit der durch Äther oder Aceton extrahierten Organbestandteile anlangt, so suchte ich mich davon derart zu überzeugen, daß ich die dekantierten Aceton- bzw. Ätherauszüge verdunsten ließ und den Rückstand in der entsprechenden Menge Alkohol aufnahm. Es zeigte sich dabei, daß der Rückstand des Acetonauszuges entsprechend den Angaben von *Kolle* und *Stiner*[10]) u. a. zur WaR. immerhin brauchbar war, während der Rückstand des Ätherauszuges zwar stark antikomplementär wirkte, aber mit Syphilitikerseren nur schwach reagierte.

Zur S.-G.-R. ließen sich die aus getrocknetem Organe hergestellten Extrakte durch geeignete Verdünnung und Cholesterinierung der Extrakte gut einstellen, wobei aber die „Meinicke-Kontrolle", wie schon oben erwähnt, wegen ihrer Eigenflockung in den höheren Konzentrationen eine hinreichende Alkoholverdünnung und entsprechende Cholesterinierung erforderte. Da die Differenz zwischen Meinicke-Kontrollextrakt und Bordet-Kontrollextrakt nur in der primären Vorbehandlung mit Alkohol bei dem letzteren besteht, dürfte dieser Alkoholvorbehandlung eine ähnliche Funktion zukommen, wie der Äthervorextraktion bei dem Verfahren von Meinicke.

Übereinstimmend hat sich bei allen Extrakten die gleichsinnige Rolle des Cholesterinzusatzes ergeben. Er ermöglicht bei der WaR. zum mindesten eine stärkere Verdünnung der Extrakte und führt bei der S.-G.-R. wenigstens unter Berücksichtigung des bei meinen Versuchen geltenden zweizeitigen Verdünnungsmodus erst zu einer hinreichenden Empfindlichkeit. Nach alledem dürfte grundsätzlich für das von mir ausschließlich geprüfte Rinderherz die Extraktbereitung aus feuchten Organen unter Berücksichtigung der mitgeteilten Grenzen anderen Herstellungsarten nicht nachstehen.

---

*) Daß übrigens dieser Wassergehalt des primären Rohextraktes sowohl für die WaR. als auch für die S.-G.-R. bei der Ausführung der Methoden bedeutungslos ist, ergibt sich aus dem Umstande, daß bei den gebrauchsfertigen cholesterinierten Rinderherzextrakten zunächst in der Regel eine 3fache Alkoholverdünnung stattfindet.

Zusammenfassung.

1. Bei der Extraktion von feuchten Organen mit Alkohol ist die Wirksamkeit der Extrakte von dem Mengenverhältnis zwischen Organsubstanz und Alkohol abhängig. Das Organ muß mindestens mit 5 Volumteilen Alkohol auf 1 Gewichtsteil Organ behandelt werden, um zu brauchbaren Resultaten zu führen. Bei einem Verhältnis von 1 : 5 und 1 : 10 ergeben sich für WaR. und S.-G.-R. keine wesentlichen Unterschiede.

2. Zur Extraktbereitung ist grundsätzlich auch der mit Phtalsäure denaturierte Alkohol brauchbar. Störend insbesondere bei der S.-G.-R. wirkt dabei die Ausflockung, die der Phtalsäureextrakt beim Verdünnen mit Kochsalzlösung aufweist. Durch stärkere Verdünnung ist ein Wiederauflösen des Niederschlags möglich.

3. Bei Extraktion aus gefaultem Rinderherz neigt der Extrakt stark zu antikomplementärer Wirkung. Für die S.-G.-R. erwies er sich nicht als brauchbar.

4. Die aus getrocknetem Organ nach der Methode von *Bordet-Roulens* oder *Meinicke* hergestellten Extrakte erwiesen sich für die Wassermannsche Reaktion, bei geeigneter Cholesterinierung auch für die S.-G.-R., als ebensogut verwendbar, wie die Feuchtextrakte. Bei einzelnen Seris schienen sie stärker, bei anderen hingegen wieder schwächer anzuzeigen. Für die S.-G.-R. scheint das Verfahren von *Bordet-Roulens* (Acetonvorbehandlung) besser zu sein, als das von *Meinicke* (Äthervorbehandlung).

5. Was die Bedeutung der Aceton- bzw. Äthervorbehandlung bei der Extraktion getrockneter Organe anlangt, so scheint hierdurch für die WaR. eine Verringerung der Eigenhemmung durch die Extraktion erzielt zu werden. Für die S.-G.-R. ergab sich ein Unterschied nur bei Ausschaltung der Äthervorbehandlung in der Meinicke-Vorschrift. Es ist aber zu berücksichtigen, daß bei dem Verfahren von *Bordet-Roulens* der Acetonextraktion eine Alkoholvorbehandlung vorangeht.

6. Cholesterinzusatz verstärkt bei allen Extrakten die Empfindlichkeit, was sich bei der WaR. jedenfalls in einer stärkeren Verdünnbarkeit des Alkoholrohextraktes äußert, bei der S.-G.-R. unter den befolgten Versuchsbedingungen von maßgebender Bedeutung ist. Steigender Zusatz von Cholesterin zum Extrakt kann unter Umständen eine Eigenflockung beim Verdünnen mit Kochsalzlösung wieder zum Schwinden bringen.

Literatur.

[1]) *Sachs* und *Georgi*, Med. Klinik 1918, Nr. 33. — [2]) *Dreyer* und *Ward*, Lancet 1920. — [3]) *Bordet* und *Roulens*, Cpt. rend. des séances de la soc. de biol. **82**, 880. — [4]) *Noguchi* und *Bronfenbrenner*, Journ. of exp. med. **13**, H. 1. — [5]) *Meinicke, E.*, Münch. med. Wochenschr. 1919, Nr. 33. — [6]) *Sachs, H.*, Dtsch. med. Wochenschr. 1922, Nr. 27. — [7]) *Lesser*, Dtsch. med. Wochenschr. 1918, Nr. 42. — [8]) *Meinicke, E.*, Zeitschr. f. Immunitätsforsch. u. exp. Therapie, Orig. **28**, H. 3—5. 1915 und **27**. 513. 1918. — [9]) *Georgi, W.*, Dtsch. med. Wochenschr. 1918, Nr. 49. — [10]) *Kolle* und *Stiner*, Dtsch. med. Wochenschr. 1912, Nr. 38 und 49.

(Aus dem Ambulatorium und Laboratorium der II. Abteilung für Geschlechts- und Hautkrankheiten des Allgemeinen Krankenhauses in Wien. [Vorstand: Hofrat Professor Dr. *S. Ehrmann*.])

Zur Kenntnis der verrukösen Hämangiome der Haut und des Angiokeratoma Mibelli sowie ihrer Beziehungen zueinander.

Von

Dr. Leo Wertheim,
Ambulatoriumsassistent.

Mit 2 Textabbildungen.

(Eingegangen am 21. März 1924.)

Daß die Epidermis über Hämangiomen der Haut mitunter mehr oder weniger ausgedehnte Hyperkeratose aufweisen kann, ist eine bekannte Tatsache. Derartige Fälle findet man in der Literatur vielfach als *Angiokeratom* bezeichnet, sei es, daß der betreffende Autor wegen der zuweilen überaus großen Ähnlichkeit mit den Efflorescenzen des *Angiokeratoma Mibelli* ein solches vor sich zu haben glaubt, sei es, daß er sich der Unterschiedlichkeiten zwischen beiden zwar bis zu einem gewissen Grade bewußt ist, sich aber dennoch für berechtigt hält, diese Bildungen, als deren wesentliche Merkmale *Angiom und Hyperkeratose* gelten, eben darum als *Angiokeratom* zu bezeichnen, ohne Rücksicht darauf, daß dieser Name seit *Mibelli* einer ganz bestimmten klinisch, histologisch und zum Teil auch ätiologisch wohl umschriebenen Hautveränderung zukommt und, wie ich vorwegnehmen will, auch für diese reserviert bleiben soll.

Wohl hat *Fabry*, eine Anregung *Jarischs* aufnehmend, darauf hingewiesen, daß die *hyperkeratotischen Angiome* von dem *Angiokeratoma Mibelli* zu trennen seien. Doch hat er für beide Formen die Bezeichnung *Angiokeratom* beibehalten und unterscheidet 1. das *A. digitorum akroasphycticum* (identisch mit dem *A. Mibelli*) und 2. das *A. corporis naeviforme*, dessen Zugehörigkeit zu den Naevis er hervorhebt. Als gemeinsame Merkmale beider gibt er die „*Erweiterung der Cutisgefäße-Angiom* und die *Hyperkeratose-Warzenbildung*“ an. Nun liegt aber — das möchte ich gleich hier hervorheben — in dieser unrichtigen Prämisse der Kern des ganzen Mißverständnisses. Denn eine bloße *Gefäßerweiterung* ist eben kein *Angiom*, vielmehr sind *Neubildung und Vermehrung der Gefäße und Gefäßelemente* die wesentlichen Merkmale eines solchen (*Joseph*).

Fabry selbst hat einen Fall von *A. circumscriptum* — also in seine 2. Gruppe gehörig — bei einem 11 jährigen Mädchen beschrieben: kleinste dunkelrote über die Haut erhabene Pünktchen in naeviformer Anordnung am Oberschenkel,

unter Glasdruck deutlicher werdend; gleichzeitig ein sternförmiges Angiom unter dem linken Auge. — *Bockholt* teilt einen Fall von *A. naeviforme* am Penis mit. Klinisch und histologisch: *Hämangiom mit Hyperkeratose.* — In dieselbe Kategorie gehören der Fall von *Nicolas, Massia* und *Dupasquier* sowie der von *Kissmeyer. Fonss* beschreibt als *A.* (*Naevus kerato-angiomatosus*) — die beiden Ausdrücke werden hier als Synonyma gebraucht! — ein klinisch und histologisch typisches *Hämangiom mit Hyperkeratose.* Bezeichnend ist eine Mitteilung von *Fischkin*, der über einen kongenitalen *Naevus vascularis* am Oberschenkel berichtet, auf dem sich seit 2 Jahren warzenartige Gebilde entwickeln. Der Autor hält die Affektion für auf einem Naevus atypisch lokalisierte *Angiokeratome.* Der histologische Befund wird nicht mitgeteilt. Doch steht es wohl außer Zweifel, daß es sich hier nicht um ein *A. Mibelli*, sondern um einen *hyperkeratotischen Naevus vascularis*, ein verruköses Angiom handelt. — Ich erwähne noch den Fall von *Grouven* (zahlreiche kleine und kleinste disseminierte, teils gruppenförmig angeordnete braunrote Knötchen bei einer 22jährigen Patientin seit 7 Jahren am linken Arm, später auch an der linken Schulter und der linken Brust), der von diesem für ein *atypisch lokalisiertes A. Mibelli*, von *Baum* und *Kreibich* jedoch wohl mit Recht für einen *Naevus vascularis unius lateris* gehalten wurde. — Besonderes Interesse verdient schließlich ein hierher gehöriger Fall, den *Kyrle* vorgestellt und *Planner* ausführlich bearbeitet hat. Abgesehen davon, daß diesem Falle meines Erachtens grundsätzliche Bedeutung für die Angiokeratomfrage zukommt, ergeben sich zwischen ihm und dem von mir in der Folge wiedergegebenen Falle weitgehende Ähnlichkeiten, so daß ein genaueres Eingehen auf die wesentlichen Punkte der Arbeit *Planners* an dieser Stelle geboten erscheint.

15jähriges Mädchen mit krankhaften Hautveränderungen ausschließlich im Bereiche des rechten Ober- und Unterschenkels und Fußrückens. Die Oberfläche dieses Gebietes ist unregelmäßig höckerig infolge zahlreicher nicht über erbsengroßer Tumoren, welche durch vielfache Konfluenz den Eindruck größerer Geschwülste hervorrufen. Farbe schmutzigbraun wie die der umgebenden Haut. An den Zehen zahlreiche etwa linsengroße Tumoren, ein wenig über die umgebende Haut hervorragend, düsterblaurot, durchwegs mit *nicht unbeträchtlichen Hornauflagerungen. Histologisch Angioma venosum. Stratum papillare* und *subpapillare* durch große, teilweise miteinander konfluierende, durch schmächtige Bindegewebssepten voneinander geschiedene, mit roten Blutkörpern erfüllte Bluträume ersetzt. *Gegen die Epidermis durch Bindegewebsstreifen abgegrenzt, welche so schmal sein können, daß man fast den Eindruck gewinnt, als ob Bluträume und Epidermis unmittelbar zusammenstießen.* Epidermis über den Bluträumen verdünnt, zapfenlos. Hornschichte etwas schmäler. Umgebung dagegen Akanthose und Hyperkeratose. — Ein Tumor vom Unterschenkel ebenfalls Angioma venosum, aber nicht im Papillarkörper, sondern in der *Subcutis.* Daneben *Hyperplasie der Schweißdrüsen.* Epidermis darüber unverändert. *Kyrle* betont bei der Vorstellung dieses Falles ausdrücklich den *Naevuscharakter* der Affektion sowie das Vorhandensein der gleichen venösen Angiome in der *Cutis und Subcutis*, weist aber ganz besonders auf die Übereinstimmung der Erscheinungen an den Zehen mit dem *A. Mibelli* hin und sagt: „*Würden die Veränderungen am Unter- und Oberschenkel fehlen, würden die Angiome an den Zehen allein vorhanden sein, so würde niemand zweifeln, die Diagnose A. Mibelli zu stellen, obwohl der Prozeß einseitig ist und pernioähnliche Veränderungen fehlen.*“ *Kren* lehnt diese Diagnose entschieden ab und will den Fall als *angiokeratotischen Naevus* klassifiziert wissen, indem er darauf hinweist, daß das *A. Mibelli* eine mehr oder weniger passagere (nicht durch Jahre fix bestehende) Erkrankung sei, die meist symmetrisch mit Gefäßparesen und Erfrierungen kombiniert vorkommt und den warzigen Bau

mit Gefäßlacunen erkennen läßt. Auch *Planner* gelangt zu dem Schluß, daß der Fall trotz klinischer Ähnlichkeit und histologischer Identität (?) *nicht als A. Mibelli* im strengsten Sinne des Wortes aufzufassen sei.

Ich hatte Gelegenheit, einen ähnlichen Fall zu beobachten, der aber wegen der zum Teil ganz enormen Hyperkeratose ein Unikum darstellen dürfte[1]).

F. F., 19 Jahre, Schuhmachergehilfe. Seit der Geburt zahlreiche dunkelbraune Muttermäler im Gesicht und am Oberkörper. Am rechten Unterschenkel ebenfalls seit der Geburt mehrere blaurote Flecke, anfangs kleiner, im Laufe der Zeit gewachsen, seit 6—7 Jahren allmählich mit *warzigen Wucherungen* bedeckt, wie der Pat. meint, im Anschluß an zahlreiche kleinere Verletzungen, denen diese Stellen immer wieder ausgesetzt waren. (Ist besonders in früheren Jahren stets barfuß gegangen). Schmerzhaft, bei kleinsten Verletzungen *sehr stark blutend*. Pat. gibt ferner auf Befragen an, daß er an diesen Stellen eine *stärkere Schweißabsonderung* wahrgenommen habe. Die Mutter und deren Vater sollen zahlreiche, wohl lentigo-artige Pigmentnaevi im Gesicht und am Körper haben. Vater und Geschwister des Pat. angeblich frei, nur eine 23jährige Schwester, die ich selbst gesehen habe, hat im Gesicht, am Hals, an der Brust und am Rücken mäßig zahlreiche, nicht über kirschkerngroße, zum Teil pigmentierte weiche Naevi.



Abb. 1.

Status: Untermittelgroß, mäßig kräftig. Geringer Panniculus. Innere Organe o. B. Im Gesicht, am Halse und am Oberkörper zahlreiche bis erbsengroße, teils breit aufsitzende, teils gestielte Tumoren, licht- bis schwarzbraun, weich. Etwa in der Mitte des rechten Oberarmes über dem vorderen Rande des Deltoideus einige längliche unregelmäßig gestaltete blaßbraune Pigmentflecke, deren längster Durchmesser parallel zur Längsachse der Extremität verläuft. Zahlreiche ephelidenartige Pigmentflecke im Gesicht und an den Handrücken. Die auffälligsten Veränderungen *an der Vorderfläche und den unmittelbar angrenzenden seitlichen Partien des rechten Unterschenkels* (Abb. 1). Über der Innenfläche der Tibia, etwa an der Grenze zwischen oberem und mittlerem Drittel, ungefähr zwanzighellerstückgroßes, annähernd ovales, wenig eleviertes Gebilde, weich, dunkelblaurot, an der Oberfläche rauh, mit *kleinsten schmutziggrauen Erhabenheiten*. (In der Folge kurz als *Angiom I* bezeichnet.) Bei Anämisierung der blaurote Ton im großen und ganzen verstreichbar bis auf *einzelne allerkleinste dunkelrote Pünktchen*. Vorn etwa über der Mitte der Tibia annähernd rhombisches handtellergroßes Gebilde, scharf, aber unregelmäßig zackig und bogenförmig begrenzt (Angiom II). Die Randzone durchschnittlich $^1/_2$ cm breit, bläulich- bis bräunlichrot, kaum eleviert, das übrige von *mächtigen mattgrauen und braungrauen hornartigen Massen* bedeckt,

[1]) Die Krankengeschichten sind auf Wunsch der Redaktion in knapper Form gehalten.

die grobhöckerig und vielfach zerklüftet, stellenweise mehr als $1^1/_2$ cm über das Hautniveau ragen, im ganzen an das Relief einer Gebirgslandschaft erinnern, zum Teil ausgesprochen warzig, von der Unterlage nicht ablösbar, zum Teil brüchiger und leichter ablösbar sind. Die Haut darunter ebenfalls blaurot und an einzelnen Stellen infiltriert oder sogar *exulceriert*. Diese Ulcerationen mäßig tiefgreifend, ihr Grund uneben, speckigeitrig belegt, bei leichter Berührung mit dem Sondenknopf sehr schmerzhaft und *stark blutend*. (Aus dem Geschwürsbelage *Staphylococcus pyogenes albus* in Reinkultur gezüchtet.) Ein fünfkronenstückgroßer, vollständig gleichender Herd 2 Querfinger oberhalb des Talocruralgelenkes, von der seitlichen Fläche der Fibula gegen die Mitte der vorderen Tibiafläche sich erstreckend (Angiom III). Auf Druck quillt an einzelnen Stellen mäßig dickflüssiger Eiter hervor. Knapp darüber, über der Außenfläche der Fibula ein unregelmäßig zackig gestaltetes Gebilde, leicht erhaben, von der Größe eines Zweikronenstückes, dunkelblaurot mit zarten grauweißen warzigen Erhabenheiten an der rauhen Oberfläche (*Angiom IV*). Ein 5. warziger Tumor (*Angiom V*) findet sich schließlich am Fußrücken $1^1/_2$ Querfinger vor dem Malleolus medialis, ebenfalls länglich, leicht unregelmäßig, etwa 5 cm lang, im größten Durchmesser 3 cm breit. Randzone $^1/_2$ cm breit, nur wenig eleviert, blaurot, ziemlich glatt; die von ihr umsäumte Hautpartie von schmutziggrauen warzig-papillären, mehr als 1 cm hervorragenden Wucherungen eingenommen, die fest an der Unterlage haften. In der unmittelbaren Umgebung der Angiome I—IV überall kleine punktförmige, bis hellerstückgroße, teils rundliche, teils unregelmäßig zackig konfigurierte, blaurote Flecke, durchwegs im Niveau gelegen, sofort als Hämangiome zu erkennen. Unter Fingerdruck vollständig bis auf mäßig zahlreiche deutlich sichtbar bleibende dunkelrote Pünktchen abblassend.

Zur *histologischen* Untersuchung gelangte je ein Stück aus den Angiomen I—V, sowie ein erbsengroßer gestielter Naevus pigmentosus von der rechten Thoraxseite. (1 proz. Sublimatalkohol, Paraffin, Hämalaun-Eosin, polychromes Methylenblau, Kresylechtviolett, *Weigertsche Fibrinfärbungsmethode*, *Unna-Tänzer* [Modifikation nach *Pranter*] und *van Gieson*.) Die fünf Tumoren im wesentlichen histologisch gleich. Daher *zusammenfassende* Wiedergabe. Nennenswerte Unterschiede zwischen den einzelnen werden besonders hervorgehoben.

Die auffälligsten Veränderungen in *Cutis* und *Subcutis*. *Epidermis* erscheint überall nur sekundär in Mitleidenschaft gezogen.

Mehr oder weniger ausgeprägte, stellenweise ganz *excessive Hypertrophie des Str. corneum*, allerdings kaum in dem Maße, wie es nach dem makroskopischen Aussehen zu erwarten wäre. (Offenbar ein Teil der Hornmassen während der Präparation abgelöst.) Die kernlosen Hornlamellen entweder lose aneinander gelegt oder aber dicht aneinander gepreßt. An den letzteren Stellen mehrfach der Verlauf der gewundenen Schweißdrüsenausführungsgänge durch die Hornmassen sehr gut verfolgbar. Mit der Hypertrophie des Stratum corneum meistens, aber durchaus nicht überall *Verbreiterung des Stratum granulosum* vergesellschaftet. Nur an einzelnen Stellen statt der Hyperkeratose *Parakeratose*, anscheinend aber nur an Stellen, wo eine *Läsion der Epidermis durch ein Trauma* stattgefunden hat. Dann beispielsweise *ausgedehnte Gefäßzerreißungen im Stratum papillare* mit mächtigen, das Bindegewebe weithin unterwühlenden Extravasaten (Angiom I) oder aber dichte *aus mono- und polynucleären Leukocyten bestehende Infiltration* des Papillarkörpers, allenfalls auch der tieferen Schichten des Coriums, also banale eitrige Entzündung (Angiom II, III). In der Epidermis daselbst kleinere oder größere Defekte (Rete stellenweise zerstört, das Infiltrat frei an der Oberfläche oder bloß durch eine Schichte kernhaltiger, von Leukocyten und Zelldetritus durchsetzter Hornlamellen bedeckt). Oder aber das Str. Malpighii noch vorhanden — z. B. an den Rändern der Ulcerationen — aber mit Lücken in den

tieferen Lagen des Str. filamentosum, in dessen Zellen vielfach Vakuolen und an die Zellwand gedrängte, plattgedrückte Kerne. In den Intercellularspalten durchwandernde Leukocyten. Die Basalzellenschichte aufgesplittert, geht mit unscharfer Grenze in das Corium über. Recht bezeichnend für die Beziehungen zwischen Parakeratose und Trauma ist folgendes Bild (Angiom IV): Str. Malpighii etwas verschmälert, überlagert *von einer dünnen Schichte kernloser und darüber einer breiteren Lage kernhaltiger Hornlamellen.* Im subepidermalen Bindegewebe ein *Pigmentklümpchen.* Hier handelt es sich offenbar um eine Stelle, wo vor *längerer* Zeit ein Trauma eingewirkt und zur Bildung eines Extravasates geführt hat, als dessen Rest das Pigment in den Lymphspalten anzusehen ist. Die Epidermis darüber hat sich inzwischen regeneriert und bildet wieder normale Hornsubstanz, die von den noch nicht zur Abstoßung gelangten parakeratotischen Lamellen überlagert ist.

Abgesehen von diesen offenbar äußerlich verursachten Veränderungen an einzelnen Stellen *mäßige Verbreiterung,* im allgemeinen eher *Verschmälerung* des Str. Malpighii, welches dort, wo die Epidermis von den darunter liegenden Bluträumen vorgewölbt und gedehnt wird, *bis auf eine einzige Lage platter Zellen* reduziert sein kann. An solchen Stellen *die Zahl der Reteleisten verringert, der Papillarkörper mehr oder weniger verstrichen.* Die Reteleisten selbst dringen als verlängerte und infolge des beiderseitigen Druckes *beträchtlich verschmälerte* Zapfen in die Tiefe, sind zum Teil reich verästelt, die Äste benachbarter Zapfen kommunizieren miteinander, so daß *Teile der Papillen scheinbar inselartig abgeschnürt sind* (*die in ihrem oberen Anteile verbreiterten Papillen im Schnitt tangential getroffen*).

Das *Stratum papillare und subpapillare* nahezu vollständig ersetzt von einem dichten Maschenwerk *mächtig erweiterter und miteinander kommunizierender Bluträume, durchwegs von normalem Gefäßendothel ausgekleidet und von zartesten elastischen Fasern umsponnen,* kreisrund, oval oder auch unregelmäßig buchtig, zum Teil mehr oder weniger dicht mit Blut gefüllt. Manche Lumina strotzend mit Erythrocyten gefüllt, zwischen ihnen ein Fibrinnetz ausgespannt (frische rote Thromben). Oder das Lumen bloß von einem zarten Fibrinnetz erfüllt, dessen Maschen in ihrer Größe und Form den roten Blutkörperchen entsprechen, die offenbar bei der Präparation ausgeschwemmt worden sind. Die in Rede stehenden Räume sind also ausschließlich *Blutgefäße,* keineswegs *Lymphräume.* Das *Bindegewebe des Papillarkörpers* beträchtlich rarefiziert, vielfach bis auf ganz schmale Septen zwischen den größeren Bluträumen reduziert, die so dünn sein können, daß die Endothelzellen benachbarter Bluträume einander fast zu berühren scheinen. Mehrfach springt ein schmaler Bindegewebssproß landzungenartig in ein Gefäßlumen vor und in seiner Achse ein kleinster mit Endothel ausgekleideter Hohlraum. Besonders auffallend der *ungeheure Reichtum des Gewebes an jungen Capillaren, überall zwischen den größeren Bluträumen, aber auch in den tieferen Schichten des Coriums.* Die unterhalb der Epidermis gelegenen Blutlacunen scheinen vielfach bis unmittelbar an die Basalzellenschichte heranzureichen, *sind jedoch stets von ihr durch einen, wenn auch noch so schmalen Streifen Bindegewebes getrennt* (zuweilen nur an van Giesonpräparaten nachweisbar), auch an den (durch Schrägschnitte) anscheinend inselartig im Epithel gelegenen Bluträumen. Besonders erwähnen möchte ich eine Stelle (Angiom I), wo sich ein ziemlich großer kreisrunder Blutraum gegen die Epidermis vorwölbt. Das Rete M. hier (anscheinend durch ein Trauma) nahezu vollständig zerstört. Nur eine Zellage des Str. granulosum erhalten, darüber die kernhaltige Hornschichte. Im Blutraum *roter Thrombus, Endothel fehlt stellenweise.* Ich erwähne diesen Befund, weil ähnliche Bilder gerade beim *A. Mibelli* oft angetroffen werden. In einzelnen Präparaten, besonders wo makroskopisch Entzündung und Geschwürsbildung vorhanden waren, aus-

gedehnte, stellenweise bis in die Subcutis hinabreichende, ziemlich scharf umschriebene *Infiltrate* aus poly- und mononucleären Leukocyten, evtl. so dicht, daß die Gefäße durch sie komprimiert werden.

Talgdrüsen überall vorhanden, vielleicht etwas größer, sonst normal.

Im *Stratum reticulare* ebenfalls ein *außerordentlicher Reichtum an Capillaren*, stellenweise *kleinere Rundzelleninfiltrate* um die Gefäße, hier und da kleine Anhäufung von *Mastzellen*, aber nicht von besonderer Größe, wie sie gerade bei Angiomen vorkommen sollen (*Unna*, *Joseph*).

Die Schweißdrüsenknäuel überall stark vermehrt, von dichten Netzen zum Teil stark erweiterter Capillaren umsponnen. Die Drüsenlumina erweitert, ihre Zellen teils regelmäßig zylindrisch, teils unregelmäßig ausgebuchtet, Kerne mehr oder weniger gut färbbar, bald an der Basis oder in der Mitte der Zelle, bald nahe dem Lumen. Überall eine wohlausgebildete Membrana propria. *Schweißdrüsenausführungsgänge* ebenfalls beträchtlich vermehrt und erweitert, namentlich in den oberen Schichten der Cutis geradezu *cystenähnlich*, hier das im übrigen zwei- oder mehrreihige kubische Epithel ganz abgeplattet.

In der *Subcutis* und von hier gegen die Region der Schweißdrüsen aufsteigend *enorme Wucherung präcapillarer Gefäße*.

In den tieferen Schichten des Corium und in der Subcutis in mehreren Präparaten Veränderungen an den größeren Venen: Dilatation, Verdickung der Wand mit Wucherung des Endothels und Verengerung des Lumens, perivasculäre kleinzellige Infiltration, frische rote sowie organisierte Thromben, also *Endo- und Periphlebitiden verschiedenen Grades und Alters*, wie sie auch unter sonst normalen Bedingungen in der Haut der unteren Extremitäten nicht selten angetroffen werden. Wohl kaum in unmittelbarem Zusammenhang mit den übrigen Erscheinungen.

Der excidierte *Naevus pigmentosus* ergab bis auf einen *auffallenden Gefäßreichtum* das typische histologische Bild.

Das auffälligste Moment in dem klinischen Bilde sind also die zum Teil ganz *außerordentlich mächtigen verrukösen Gebilde*, jedoch im Gegensatz zu dem Falle von *Kyrle* und *Planner* ohne irgendwelche Ähnlichkeit mit dem *A. Mibelli*, weder hinsichtlich der Beschaffenheit der einzelnen Tumoren, noch in bezug auf ihre Anordnung. Klinisch schien besonders das *Angiom V* mit seinen warzig-papillären Excrescenzen und der rötlichen Randzone geradezu das klassische Bild einer *Tuberculosis verrucosa cutis* darzubieten. Nichtsdestoweniger wurde auf Grund der Anamnese sowie im Hinblick auf den unzweifelhaften Angiomcharakter einzelner Herde und ihre naeviforme Anordnung von Haus aus die dann histologisch bestätigte Diagnose *Angioma verrucosum naeviforme* gestellt.

Über die Ursachen des verrukösen Charakters dieser Angiome lassen sich allerdings nur Hypothesen aufstellen. Sicher handelt es sich um eine *sekundäre* Hyperkeratose. Dies geht u. a. daraus hervor, daß die kleineren Tumoren keine oder noch keine Hyperkeratose aufweisen und daß sich diese nach Angabe unseres Patienten auch über den größeren erst im Laufe der Jahre entwickelt hat. Unsere Kenntnisse über die sekundären Hyperkeratosen sind aber leider noch recht lückenhaft. Immerhin lehrt die Erfahrung, daß verschiedene Dermatosen

unter gewissen, wenn auch meist nicht näher bekannten Bedingungen *verrukös* werden können (vgl. *Eczema verrucosum* oder *Lichen ruber planus verrucosus*), relativ am häufigsten gerade an den *Unterschenkeln*, besonders bei *Varicen*. Auch über diesen selbst ist die Haut manchmal hyperkeratotisch. Es liegt darum nahe, diese sekundäre Hyperkeratose mit den durch die Varicositäten bedingten anormalen Ernährungsverhältnissen der Haut in Zusammenhang zu bringen, und es scheint mir die Annahme begründet, daß *die Epidermis auf eine Überladung des Gewebes mit O-armem und* — was mir noch wichtiger erscheint — *mit CO_2-reichem Blute durch gesteigerte Hornproduktion reagiert*. Nun liegen die Verhältnisse in dieser Hinsicht bei den *Angiomen*, besonders bei größeren, ganz ähnlich wie bei Varicen. Auch hier kommt es infolge der verlangsamten Blutströmung innerhalb der vielfach gewundenen und erweiterten Räume zu einer *O-Verarmung und CO_2-Anreicherung* im Blute, so daß damit *ein zur Hyperkeratose* führendes Moment gegeben erscheint. Ähnlich erklärt übrigens auch *Mibelli* in seiner ersten Arbeit über das *Angiokeratom* die Entstehung der verrukösen Gebilde. Inwieweit überdies — sowohl beim *Angioma verrucosum* als auch beim *A. Mibelli* — *traumatische Einflüsse* für das Zustandekommen der Hyperkeratose von Bedeutung sind, möge dahingestellt bleiben. Doch scheinen auch sie sowie vielleicht noch andere, uns nicht bekannte Faktoren eine Rolle zu spielen. Ich erwähne die Hypothese *Unnas*, der in der Hyperkeratose beim *Angiokeratom* eine *Schutzvorrichtung* der Haut erblicken will, *um die erweiterten, nahe der Oberfläche gelegenen Gefäße vor Verletzungen und den Körper vor Blutverlusten zu bewahren*.

Histologisch steht die *Angiombildung*, und zwar *Gefäßneubildung, -wucherung* und *-dilatation* im Vordergrunde. Man findet sie in *allen* Präparaten, sowohl *im Corium, besonders in dessen oberen Schichten als auch in der Subcutis*, während sie in dem Falle von *Kyrle* und *Planner* in einem Teil der Tumoren *nur im Papillarkörper*, in einem anderen *nur in der Subcutis* vorhanden war. Die zahlreich vorgefundenen roten Thromben sind offenbar größtenteils während und unmittelbar nach der Excision entstanden. Wenigstens da, wo die Thromben in Gefäßen mit *intaktem Endothel* liegen. Daneben kommt es aber (vgl. Angiom I) *im Anschluß an Läsionen des Endothels* zweifellos auch intra vitam zur Gerinnung des Blutes innerhalb des Gefäßlumens; *diese intravasculären Gerinnsel stellen das anatomische Substrat jener nicht wegdrückbaren dunkelroten Pünktchen dar*.

Besondere Beachtung verdienen die Veränderungen am *Schweißdrüsenapparat*.

Wucherungsvorgänge an den Schweißdrüsen neben Hämangiomen sind vielfach beschrieben, und zwar sowohl einfache *Hypertrophie und Hyperplasie* als auch echte *Adenome, Spiradenome* (*Waldeyer, Petersen,*

Unna, *Beier*, *Lotzbeck*, *Martini*, *Jungano*, *Planner*). Dabei ist es im Einzelfalle oft recht schwer, die Grenze zwischen *einfacher Hyperplasie* und *Adenom* zu ziehen. Die subjektive Auffassung spielt hier eine große Rolle, und da fast jeder Autor das Adenom anders definiert, spricht der eine als Schweißdrüsenadenom an, was der andere nur als Hyperplasie gelten lassen will.

Geber z. B. meint, daß jede Wucherung der drüsigen Gebilde der Haut allen Anforderungen eines Adenoms genüge, *sobald die Drüsenzellen und das Stroma sich gemeinschaftlich zu einer selbständigen Geschwulst entwickeln und dabei die mit einer Membrana propria versehenen Tubuli oder Acini samt der bindegewebigen Abgrenzung den typischen Drüsenbau beibehalten.* Nach dieser Definition, bemerkt *Wolters*, würde jede von einer Drüse ausgehende Wucherung, die den typischen Drüsenbau wiedergibt, ein *Adenom* sein. *Unna* erblickt den Unterschied zwischen Hypertrophie und Adenom darin, daß bei jener *die Zunahme der Drüsenepithelien unter Beibehaltung des einfachen oder gewundenen Knäuels* erfolgt, während bei diesem *Sprossenbildung* und *Verästelung* vorhanden sind. *Kölliker* fand aber an den Schweißdrüsen in der Umgebung des Anus und in der Axilla auch normalerweise Gabelung und Verästelung. Auch die von *Wolters* gegebene Definition kann nicht völlig befriedigen. Er stellt folgende Postulate für das Adenom der Knäueldrüsen auf: *1. daß seine Elemente den Drüsentypus möglichst genau wiedergeben; 2. daß es an einer Stelle vorkomme, wo sich normalerweise Drüsen finden; 3. daß es durch eine Entwicklungsstörung entstanden, also kongenital sei.* Wer vermag aber aus dem histologischen Bilde einer Schweißdrüsenwucherung zu entscheiden, ob sie keimplasmatisch bedingt sei oder anderen Ursachen ihre Entstehung verdanke? Nach *Ricker* und *Schwalb* schließlich, die zuletzt diese Frage eingehend studiert haben, *ist die Grundform des Schweißdrüsenadenoms der Schlauch*, als dessen Weiterentwicklung nach der einen Richtung *Cysten und papilläre Cysten* angetroffen werden, nach der anderen Richtung *solide Epithelstränge und -züge*, die man sich aus dem Schlauch durch eine zum Verlust des Lumens führende Epithelhyperplasie entstanden zu denken hat. Nach der Auffassung dieser beiden Autoren wären nur die Fälle von *Lotzbeck, Martini und Jungano* als *Adenome* zu deuten, während in den übrigen aus der Literatur bekannten Fällen bloß von einer *Hyperplasie* der Knäueldrüsen gesprochen werden könnte. Die Frage wird dadurch noch komplizierter, daß in gewissen Fällen (*Lotzbeck, Martini, Beier*) gerade die *Schweißdrüsenwucherung* das Gesamtbild beherrscht, die Wucherung der Gefäße nur nebenher zu gehen scheint.

Auf alle Fälle muß im Auge behalten werden, *daß abnorme Wachstumsvorgänge an den Blutgefäßen der Haut oft mit ebensolchen an den Knäueldrüsen vergesellschaftet vorkommen*, wobei im Einzelfalle die Frage zu beantworten sein wird, ob die Wucherungen beider Gewebe *im Keimplasma begründet* sind, also gleichwertig und unabhängig voneinander vor sich gehen oder ob *die Wucherung des einen erst sekundär die des anderen* bewirkt hat.

Von diesem Gesichtspunkt aus entsprechen die Veränderungen der Knäueldrüsen in meinem Falle nicht den Anforderungen *Unnas* oder *Ricker* und *Schwalbs* an ein *Spiradenom*; sie stellen vielmehr eine *sekundäre Hyperplasie* dar, deren Ursache in den durch die außerordentlich reiche Vascularisation geschaffenen abnormen Ernährungsbedingungen

gelegen sein dürfte. Ich werde in dieser Auffassung dadurch bestärkt, daß *Unna* gesteigerte Wachstumsvorgänge ähnlicher Art an den Knäueldrüsen bei *hochgradigen Unterschenkelvaricen* feststellen konnte. Die zum Teil sehr beträchtliche *Erweiterung der Schweißdrüsenausführungsgänge* kommt offenbar dadurch zustande, daß die Ausführungsgänge nahe ihrer Mündung durch die mächtigen Bluträume in den oberen Schichten des Corium *komprimiert* werden, wie *Petersen* dies angenommen hat.

Zur *ätiologischen* Klassifizierung meines Falles braucht nur kurz gesagt zu werden, daß die verrukösen Tumoren am rechten Unterschenkel *Gefäßnaevi* sind. Ihr Bestehen seit der Geburt, ihre ausgesprochen naeviforme Anordnung, ihre Vergesellschaftung mit zahlreichen Pigmentmälern (übrigens auch bei anderen Familienmitgliedern gehäuft), rechtfertigen ohne weiteres die Einreihung unter die *Genodermien Bettmanns*; ich möchte nur andeuten, daß ich geneigt bin, den ganzen Komplex gerade im Hinblick auf die verschiedenartigen Pigmentnaevi, zu denen auch die epithelidenartigen Pigmentierungen im Gesicht und an den Handrücken zu rechnen sind, als *Abortivform einer Neurofibromatosis Recklinghausen* anzusehen, zumal da Gefäßtumoren verschiedenen, wenn auch im allgemeinen anderen Charakters als die beschriebenen, bei diesen Formen oft angetroffen werden.

Sind nun die besprochenen *hyperkeratotischen Hämangiome* und das eigentliche *A. Mibelli bloß Varianten derselben Hautaffektion mit Übergängen ineinander oder sind sie ihrem Wesen nach gänzlich voneinander verschieden, wenn auch äußerlich zuweilen ähnlich?*

Um der Beantwortung dieser Frage näherzukommen, möchte ich zunächst einen Fall von *A. Mibelli* wiedergeben, der bereits 1920 an der Abteilung des Herrn Prof. *Ehrmann* (wegen Scabies) in Behandlung stand und ein typisches *A. Mibelli* hatte[1]). Ich habe den Patienten in allerletzter Zeit wiedergesehen und die Gegenüberstellung dieses Falles und des obigen sowie das aus der Literatur über das *A. Mibelli* kritisch gesichtete Material scheinen mir wesentliche Anhaltspunkte für die Beantwortung der obigen Frage zu geben.

S. S., 28 Jahre, Student, als Kind Frostbeulen, ebenso seine 2 Brüder und 1 Schwester. Während des Krieges beiderseitige Apicitis. Seit seinem 23. Lebensjahr die roten Punkte an den Fingern. — Stat.: Untermittelgroß, ziemlich gut genährt, normal entwickelter Panniculus. Lunge und Herz klinisch und röntgenologisch o. B. Moro positiv. An den Dorsalflächen aller Finger mit Ausnahme des rechten Mittelfingers mäßig zahlreiche kleine und kleinste, durchschnittlich hirsekorngroße, glatte, nicht erhabene, stellenweise in Gruppen stehende dunkelblaurote, scharf begrenzte Flecke, zum größten Teil wegdrückbar, so daß

[1]) Am 28. X. 1920 von *Brünauer* in der Wiener dermatol. Gesellsch. vorgestellt, der mir die Präparate der damals excidierten hirsekorngroßen Efflorescenz vom Dorsum des linken kleinen Fingers in dankeswerter Weise überlassen hat.

nur zarte, wie feine Spritzer aussehende Pünktchen deutlich sichtbar bleiben. Eine solche Efflorescenz an der Volarseite des 4. linken Fingers. Über dem distalen Interphalangealgelenk des linken kleinen Fingers ein etwas erhabenes dunkelblaurotes, linsengroßes Gebilde mit *schmutziggrauer, warzig-rauher Oberfläche*. Hochgradige Hyperhidrosis, besonders der Hände, auch während der kalten Jahreszeit.

Die zuletzt beschriebene Efflorescenz excidiert: (1 proz. Sublimatalkohol, Paraffin, Hämalaun-Eosin, *Unna-Taenzer* (Modifikation nach *Pranter*), *van Gieson*, *Weigerts Fibrinmethode*. Außerdem gelangten die Präparate der von *Brünauer* excidierten, in *Zenker* bzw. in Alkohol fixierten *jungen* Efflorescenz (Hämalaun-Eosin, *van Gieson*), zur histologischen Untersuchung.

In den letzteren, in den *Papillen* und im *Stratum subpapillare* einzelne *mäßig erweiterte* und geschlängelt verlaufende *Capillaren*, die mit normalem Endothel ausgekleidet, von roten Blutkörperchen erfüllt, an manchen Stellen, besonders in den Papillen ganz nahe an der Basalzellenschichte liegen, *jedoch von ihr stets durch einen mehr oder weniger breiten Streifen Bindegewebes getrennt bleiben*. Nirgends zellige Infiltrate im Corium, wie sie von manchen Autoren beim Angiokeratom beschrieben wurden. Auch *Gefäßneubildung oder -wucherung nicht festzustellen. Schweißdrüsen* in Menge und Größe normal. *Talgdrüsen* fehlen. *Epidermis* ohne augenfällige Unterschiede gegenüber der Umgebung. Vielleicht das *Str. lucidum* und das *Str. corneum* ein wenig *verbreitert*.

In der von mir excidierten Efflorescenz mehrere nebeneinander gelegene Papillen von *weiten Bluträumen* ausgefüllt so, daß im allgemeinen jede Papille ein sehr großes und mehrere kleinere Gefäßlumina enthält. (Ich teile die Ansicht von *Rau*, daß die großen Bluträume dem aufsteigenden, die kleineren dem absteigenden Aste des Gefäßbaumes der Papille angehören.) In einzelnen Papillen sind allerdings *zwei oder drei* sehr weite Lumina durch ganz schmale Bindegewebssepten voneinander geschieden, offenbar einem und demselben Gefäße angehörend. Die Wand dieser lacunenartigen Räume wird von einer Lage Endothelzellen gebildet, die von einem zarten Ring elastischer Fasern umsäumt wird. Das Endothel besonders in den kleineren normal, in den größeren an vielen Stellen von der elastischen Unterlage *abgehoben*. *An manchen Stellen fehlt es gänzlich* und zwar meistens entsprechend der distalen Kuppe des Blutraumes, der dann regelmäßig *mit koaguliertem Blute* erfüllt ist. (Fibrinnetz bei entsprechender Färbung gut nachweisbar.) Die von den Lacunen eingenommenen Papillen wesentlich *verbreitert*, ihr *Bindegewebe auf ein Minimum reduziert*. Die Bluträume schieben sich *knapp an die Epidermis* heran und man ist oft versucht zu glauben, daß sie in diese eindringen. An einer Stelle scheint ein Blutraum sogar *mitten in der Epidermis* zu liegen. *An Präparaten, die nach van Gieson gefärbt sind, kann man sich aber ausnahmslos davon überzeugen, daß überall ein, wenn auch noch so schmaler Bindegewebsstreifen zwischen den Gefäßen und der Epidermis vorhanden ist*. Beim Schneiden wurde dieses Bindegewebe manchmal in dünnen Membranen abgehoben, so daß man je nach der Einstellung der Mikrometerschraube bald einen linearen optischen Querschnitt, bald die Flächenansicht auf die Membran zu Gesicht bekommt[1]. (Abb. 2.) — Die nicht dilatierten, normal gebliebenen Capillaren in der Papille, durch die erweiterten Bluträume gegen das Epithel gedrängt, liegen scheinbar an der unteren Epidermisgrenze, in Wahrheit sind auch sie ganz deutlich von einem Bindegewebshäutchen umschlossen. Entzündungserscheinungen fehlen auch in diesen Präparaten, ebenso *nirgends Anzeichen einer Gefäßwucherung oder*

[1]) Da es nicht möglich war, diese histologischen Details in einem Mikrophotogramm anschaulich zur Darstellung zu bringen, hatte Herr Hofr. *Ehrmann* die Güte, einen Ausschnitt aus einem meiner histologischen Präparate in einer Zeichnung festzuhalten. Abb. 2 ist eine Reproduktion dieser Zeichnung.

-neubildung wahrzunehmen. *Schweißdrüsenapparat* normal. *Talgdrüsen* fehlen. An der *Epidermis* über den Bluträumen mäßige *Akanthose* und beträchtliche *Hyperkeratose*. Str. granulosum verbreitert, ebenso Str. lucidum, Hornschicht bedeutend verdickt, Lamellen dicht aneinander gepreßt, kernlos. Reteleisten durchwegs erhalten, ragen, je zwei Papillen voneinander trennend, als schmale Zapfen in die Tiefe.

Ich habe ferner eine Anzahl histologischer Präparate von *A. Mibelli* aus der Sammlung *Ehrmann* untersucht — z. T. dieselben, die bereits von *Wisniewski* beschrieben und reproduziert worden sind — und an ihnen ganz ähnliche Befunde erhoben. In manchen sieht man sehr schön die *spindelförmige* Erweiterung der Capillaren. Auch die oben beschriebene *Endothelablösung* sowie *Endotheldefekte*

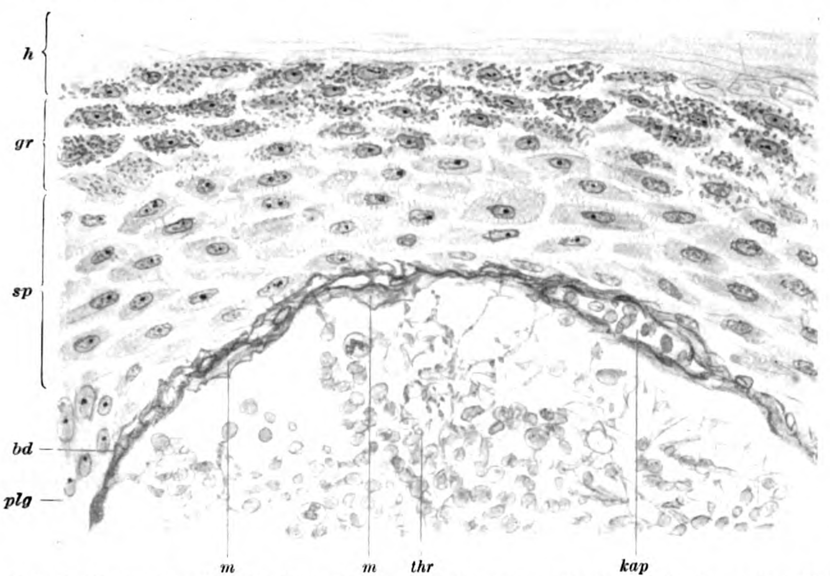


Abb. 2. Kuppe eines thrombosierten Blutraumes mit angrenzender Epidermis. *h* = unterer Teil der verdickten Hornschicht; *gr* = verbreitertes Stratum granulosum; *sp* = flachgedrückte Zellen des Stratum spinosum; *plg* = plattgedrückte Zellen des Stratum germinativum; *bd* = membranöser bindegewebiger Rest vom kollagenen Gewebe der Papille; *mm* = Flächenansicht der Membran; *thr* = Thrombus im Inneren des Blutraumes, bestehend aus einem Fibrinnetz, zusammenfließenden roten Blutkörperchen, vereinzelten polymorphkernigen Leukocyten; kein Endothel; *kap* = von dem thrombosierten ausgedehnten Blutraum an die Epidermis gedrängte nicht thrombosierte Capillaren mit erhaltenem Endothel, ebenfalls von einem zarten Saum kollagenen Gewebes umgeben.

finden sich mit großer Regelmäßigkeit. Sie können daher nicht als zufällige Befunde oder als Schrumpfungserscheinungen während der Präparation gedeutet werden. Ich halte sie vielmehr für ein charakteristisches Merkmal des *A. Mibelli.*

Erweiterte Lymphgefäße, wie sie nach *Mibelli* beim Angiokeratom vorkommen sollen, konnte ich nirgends wahrnehmen. (Übrigens wurde dieser Befund *Mibellis* von keinem der späteren Autoren mit Ausnahme von *Audry* bestätigt.) *Mibelli* beschreibt auch neben der Dilatation der Capillaren eine *Capillarneubildung* und meint, daß das Bild in seiner Gesamtheit *ein angiomatöses Gewebe* (*Hämatoangioma*) darstelle. Auch diese Angabe fand in der Literatur keine Bestätigung, vielmehr beschreiben die Autoren (*Joseph, Unna, Wisniewski, Rau, Ehrmann* und *Fick, Frohwein, Scheuer* u. a.), soweit sie Efflorescenzen von einwandfreiem *Angio-*

keratoma Mibelli untersuchten, immer nur *Gefäßerweiterung* — *Unna* gebraucht die treffende Bezeichnung „*Capillarvaricen*", *Wisniewski* spricht von „*Capillaraneurysmen*" — aber *nicht oder höchstens in ganz geringem Maße Gefäßneubildung* und *Escande* sagt ausdrücklich: „*Le keratome se superpose à une simple dilatation vasculaire et non à un angiom.*" Ich selbst habe in meinen Präparaten von *A. Mibelli* weder in jüngeren noch in älteren Efflorescenzen Gefäßveränderungen feststellen können, die auch nur mit der geringsten Berechtigung als *Angiome* anzusprechen wären, vielmehr immer nur eine mehr oder weniger bedeutende Dilatation der normalerweise vorhandenen Capillaren und Präcapillaren.

Verschiedene Autoren (*Joseph, Unna, Frohwein*) beschreiben ein *Eindringen der kavernösen Bluträume aus dem Papillarkörper in das Rete Malpighii*, wodurch die Capillarwand dann *unmittelbar* an die Zellen der Stachelschicht grenzt. Nun ist es wohl richtig, daß an Schnitten, die keine spezifische Färbung des Bindegewebes aufweisen, Bilder zustande kommen, die geeignet sind, eine solche Annahme aufkommen zu lassen. Färbt man aber z. B. nach *van Gieson, so findet man an solchen Stellen immer einen, wenn auch noch so zarten roten Streifen zwischen Gefäßwand und Epithel*, auch dort, wo die Bluträume mitten in der Epidermis zu liegen scheinen. Diese letzteren Bilder sind ebenso zu erklären wie die gleichartigen, die man in *Angiomen* findet und die ich auch oben beschrieben habe: die Papille ist durch den Blutraum, der sie erfüllt, in ihrem oberen Anteile kolbig verbreitert und gelangt im Schnitt tangential getroffen zur Ansicht. Ich erwähne noch, daß auch *Judin* sowie *Scheuer* an Schnitten, die nach *van Gieson* gefärbt waren, *überall Bindegewebe zwischen der Epidermis und den dilatierten Gefäßen* nachweisen konnten. Die Auffassung, daß beim *Angiokeratoma Mibelli* die Gefäße aus dem Papillarkörper in das *Rete hineinwachsen*, muß demnach als unzutreffend abgelehnt werden um so mehr, als aus den Mitteilungen jener Autoren, die sie vertreten, nicht zu ersehen ist, ob *spezifische Bindegewebsfärbungen* zur Untersuchung herangezogen wurden. Trotzdem kann natürlich bei einer plötzlichen Zerreißung der wenig widerstandsfähigen Capillarwand das aus dem Gefäße austretende Blut die dünne Bindegewebsscheide durchbrechen und unmittelbar in die Epidermis gelangen. Obwohl ich solche „*Epidermisblutungen*" in meinen Präparaten nirgends zu Gesicht bekommen habe, halte ich sie durchaus für möglich.

Vergleicht man das histologische Bild des *A. Mibelli* mit dem des *hyperkeratotischen Hämangioms*, so muß zugegeben werden, daß weitgehende Ähnlichkeiten zwischen beiden vorhanden sind. Zunächst kann die *Epidermis* bei beiden Akanthose und Hyperkeratose aufweisen, was nicht verwunderlich ist, wenn wir an unserer Auffassung festhalten, daß diese Veränderungen zum Teil wenigstens als *Reaktion der Oberhaut auf die Überladung des Gewebes mit CO_2* aufzufassen sind. Diese Bedingung ist beim Angiokeratom genau so wie beim Hämangiom gegeben. Doch ist die Hyperkeratose weder bei der einen noch bei der anderen Affektion obligat. Vielmehr zeigen gerade meine beiden Fälle hyperkeratotische und nicht hyperkeratotische Formen des Angioms bzw. Angiokeratoms nebeneinander. Man findet weiter bei den beiden in Rede stehenden Dermien die mächtigen, den Papillarkörper mehr oder weniger ausfüllenden und substituierenden kavernösen Bluträume, die von elastischen Fasern umsponnen sind, die Epidermis vorwölben und so stark dehnen können, daß das Rete M. *atrophisch* werden kann (*Scheuer* u. a.). *Sie grenzen aber niemals unmittelbar an die Epidermis, sondern sind von ihr stets durch Bindegewebe geschieden.*

Während man aber beim Angiom alle Merkmale eines Gefäßtumors — Neubildung und Vermehrung der Gefäße und Gefäßelemente — antrifft, fehlen diese dem A. Mibelli vollständig. Daher kommt es auch, daß bei größeren Angiomen der

Papillarkörper auf weitere Strecken hin verstrichen ist und nebeneinander gelegene Papillen konfluieren. Beim A. Mibelli sind die Papillen zwar auch verändert, sie sind durch die dilatierten Capillaren, die sie enthalten, mitunter mächtig ausgebaucht und ihr Bindegewebe ist auf ein Minimum reduziert. *Aber die Grenzen zwischen benachbarten Papillen sind nicht verwischt,* sondern durch die in die Tiefe ragenden Retezapfen gekennzeichnet. Die Primärefflorescenz — wenn man so sagen darf — des Angiokeratoms ist eben histologisch *eine Papille, die ein dilatiertes Zentralgefäß enthält.* Sie wird makroskopisch als feinstes rotes Pünktchen in der Haut wahrgenommen. Größere Efflorescenzen — viel mehr als Linsengröße erreichen sie meist nicht — kommen nur dadurch zustande, daß mehrere Primärefflorescenzen unmittelbar aneinandergereiht auftreten, wobei im mikroskopischen Bilde der Charakter jeder einzelnen Efflorescenz gewahrt bleibt. Auch kann aus denselben Gründen immer nur der Papillarkörper Sitz der Veränderungen sein. Dem Angiom hingegen ist, da es keiner bloßen Dilatation vorhandener Gefäße, sondern einer ausgiebigen Gefäßneubildung und -wucherung sein Dasein verdankt, *hinsichtlich seiner Flächen- und Tiefenausdehnung in der Haut keine Grenze gesetzt.* Während beim Angiokeratom der pathologische Prozeß an der Grenze zwischen dem Papillarkörper und den tieferen Schichten des Corium halt macht, haben wir in dem Falle von *Kyrle* und *Planner* sowie in meinem erstbeschriebenen die Angiombildung bis in die Subcutis verfolgen können.

Was das Verhalten der Schweißdrüsen betrifft, so fand *Mibelli* ihre Ausführungsgänge beim Angiokeratom normal, *Pringle* sah sie komprimiert oder obliteriert, *Joseph* und *Frohwein* fanden sie in den seitlichen Teilen der Efflorescenzen wohl erhalten, im Zentrum fehlten sie. *Wisniewski* konnte in manchen Schnitten keine Schweißdrüsen finden, in anderen sah er sie deutlich vorhanden. *Mibelli, Pringle* und *Joseph* vermissen Haare und Talgdrüsen, während *Wisniewski* letztere in flachen Efflorescenzen vorfand. Ich selbst fand die Schweißdrüsen und ihre Ausführungsgänge durchwegs normal, Talgdrüsen fehlten in meinen Schnitten. Wucherungen der Knäueldrüsen, wie sie neben Angiomen der Haut öfter vorkommen, werden jedenfalls beim Angiokeratom nirgends erwähnt. Es wäre auch schwer, sie zu erklären. Denn wenn die Schweißdrüsenhyperplasie in den Angiomen offenbar auf die überreiche Vascularisation und auf die dadurch geschaffenen Veränderungen im Stoffwechsel des Gewebes zurückzuführen sind, so fällt dieser Faktor beim Angiokeratom weg, weil hier die Gefäßveränderungen niemals in den Bezirk der Knäueldrüsen hinabreichen.

Mibelli, Pringle, Frohwein, auch *Leredde* und *Haury sowie eine Reihe anderer Autoren* beschrieben mehr oder minder ausgedehnte *zellige Infiltrate* beim Angiokeratom und sind zum Teil geneigt, in diesen Entzündungserscheinungen ein wesentliches Moment zu erblicken. In meinen Präparaten waren nirgends Infiltrate wahrzunehmen, so daß ihnen, wenn sie vorhanden sind, jedenfalls nur untergeordnete Bedeutung zukommt.

Noch größere Ähnlichkeiten als die histologischen können selbstverständlich mitunter makroskopisch vorhanden sein. Denn sowohl ein kleines flaches *Angiom* als auch eine *Capillarvarice* wird auf der Haut als *dunkelblauroter Fleck* wahrgenommen, ohne daß es dem Beobachter im Einzelfalle möglich sein wird, nach dem makroskopischen Verhalten über das anatomische Substrat zu entscheiden. Aber nicht bloß ein verruköses Hämangiom, sondern *jede Hautaffektion mit circumscripter Erweiterung der Capillaren in den Papillen und mit Hyperkeratose kann das Bild des A. Mibelli nachahmen.* So sah *Jadassohn* das *Boecksche Sarkoid* und den *Lupus pernio, Werther papulonekrotische Tuberkulide, Lewandowsky* den *Lupus eryth., Pokorny* das sog. *Angiolupoid* unter diesem Bilde auftreten. *Volk* teilt einen Fall von *Lupus eryth.* des Gesichtes und Tuberkulose der Axillardrüsen mit,

der an den Zehenrücken Efflorescenzen aufwies, die nicht nur klinisch, sondern auch histologisch dem *A. Mibelli* entsprachen.

Trotz der Ähnlichkeit der einzelnen Efflorescenzen des *Angioma verrucosum* und des *A. Mibelli* ergeben sich doch hinsichtlich des Verlaufes und der Lokalisation der beiden Affektionen so weitgehende Verschiedenheiten, daß eine Unterscheidung der beiden Krankheitsbilder auch klinisch möglich und notwendig ist. Die *verrukösen Angiome* bestehen meist seit der Geburt oder die Patienten geben wenigstens an, seit früher Kindheit damit behaftet zu sein, wenn sich auch die Hyperkeratose erst zu einem späteren Zeitpunkt entwickelt. (Ich sehe natürlich ganz ab von den „senilen" Angiomen, die manchmal ebenfalls verrukös sein können.) Sie zeigen ausgesprochen naeviforme, also halbseitige, mehr oder weniger lineare Anordnung. Im Gegensatz hierzu entwickelt sich das *Angiokeratoma Mibelli* erst um die Pubertätszeit oder noch später, am häufigsten zwischen dem 20. und 30. Lebensjahr, ist beiderseitig, wenn auch nicht absolut symmetrisch lokalisiert, meist an den Hand- oder Fußrücken bzw. an den Dorsalflächen der Finger oder Zehen, manchmal auf die Volar- bzw. Plantarfläche übergreifend. Nur ausnahmsweise kommt es an anderen Körperstellen vor. (*Pringle:* am *Helix des Ohres* bei einer seit Jahren an Perniosis leidenden Patientin, *Audry:* an der *Nase* und den *Ohrläppchen*, *Thibierge:* an der *Nasenspitze.*) Erwähnt seien noch 2 Fälle von Angiokeratom am *Scrotum* (*Sutton*), deren Zugehörigkeit zum *A. akroasphycticum* von *Fabry* wohl mit Recht angezweifelt wird. *Leredde* und *Haury* teilen schließlich einen Fall von A. Mibelli mit, bei dem auch *Vorderarme, Beine* und *Scrotum* befallen waren. Daß das Angiokeratom am Scrotum so häufig vorkommt, wie z. B. *Pokorny* angibt, glaube ich nicht und meine vielmehr, daß zumindest der größere Teil der als Angiokeratoma scroti veröffentlichten Fälle einer strengeren Kritik nicht standhalten würde, indem es sich hier um *Varixknoten* in der Scrotalhaut mit sekundärer Hyperkeratose, nicht aber um *Capillarvaricen* handeln dürfte. Jenen begegnet man allerdings auch nach meiner Erfahrung häufig. Besonders vermerkt zu werden verdienen schließlich noch 3 Fälle in denen die Angiokeratome *universell* über den größten Teil des Körpers ausgebreitet waren (*Mibelli, Fabry, Stümpke*). Diese sind aber besondere Raritäten, wozu ich noch bemerken möchte, daß mir namentlich im Falle *Fabrys*, den dieser ursprünglich als *Purpura haemorrhagica nodularis* (*Hebra*) veröffentlicht hat, die Zugehörigkeit zum A. Mibelli nicht absolut sicher zu sein scheint.

Abgesehen also von diesen Fällen *tritt das Angiokeratom immer an distal gelegenen Körperteilen, an Akren, auf*, wo die Bedingungen für die Blutzirkulation von Haus aus ungünstige sind.

Damit komme ich zur *Ätiologie des A. Mibelli*, über welche mehrere Theorien existieren. Ich zitiere die bekanntesten.

1. Eine Reihe von Autoren, namentlich französische (*Pautrier, Leredde* und *Haury, Milian, Gougerot*) fassen es als *Tuberkulid* auf. Auch *Ehrmann* war von Anfang an geneigt, einen ätiologischen Zusammenhang mit Tuberkulose anzunehmen. Die Grundlage dafür bildet allein die Tatsache, daß man dem Angiokeratom auffallend häufig bei jugendlichen Tuberkulösen begegnet. Histologisch kann man, wie *Ehrmann* selbst feststellt, keine Belege dafür erbringen, daß das Angiokeratom mehr oder weniger direkt durch Tuberkulose bedingt sei. Aber auch der Nachweis von typisch tuberkuloidem Gewebe in scheinbaren Angiokeratomefflorescenzen beweist im Einzelfalle nichts, wie unter anderem aus einer Arbeit von *Hecht* hervorgeht, dessen Fall klinisch als Angiokeratom imponierte, histologisch aber einem typischen *Tuberkulid* entsprach. Dieser Fall besagt eben nichts anderes, als daß *ein Tuberkulid ausnahmsweise unter dem klinischen Bilde eines Angiokeratoms auftreten kann* (siehe oben).

2. *Mibelli, Pringle* fassen das Angiokeratom als *Naevus* auf, *Hallopeau* als *kongenitale Mißbildung*. Zugunsten dieser Auffassung scheint das wiederholt beobachtete Vorkommen des Angiokeratoms bei mehreren Mitgliedern einer Familie zu sprechen.

3. *Escande* führt es auf eine *angeborene Schwäche der Capillaren* zurück. Diese Theorie hat allerdings die meisten Gründe für sich und ist geeignet, alle Erscheinungen des Angiokeratoms befriedigend zu erklären; so, warum es mit Vorliebe bei Individuen mit *Perniones* auftritt, da ja auch diese der Ausdruck einer Zirkulations- und Gefäßschwäche sind. In diesem Zusammenhang sei übrigens auch noch auf das gleichzeitige Vorkommen mit *Hyperhidrosis* (*Kumer, mein Fall*) hingewiesen. Die *Escande*sche Theorie erklärt ferner, warum gerade die *Akren* Sitz des Angiokeratoms sind. Sie erklärt aber auch das vielfach beobachtete *familiäre Auftreten* der Erkrankung besonders in Familien, in denen Perniosis heimisch ist, *weil die Minderwertigkeit des Gefäßsystems eine exquisit vererbbare Konstitutionsanomalie darstellt*. Zur Illustration möge folgendes dienen. *Pringle* beobachtete das Angiokeratoma Mibelli bei 4 Mitgliedern einer Familie (Vater und 3 Söhne). Der Vater und der älteste Sohn wiesen überdies *Sclerodactylie mit Nekrose der Fingerspitzen* auf. In einem Falle von *Joseph* (17jähriges Mädchen, seit Kindheit Perniones, seit dem 11. Lebensjahr Angiokeratom) litten zahlreiche Familienmitglieder an Perniones ohne Angiokeratom. Eine andere Beobachtung desselben Autors betrifft eine Familie, in der alle 7 Geschwister an Perniones litten, 2 davon an Angiokeratom, das auch in Seitenlinien hin und wieder aufgetreten sein soll. *Scheuer* berichtet über 2 Schwestern, die seit frühester Kindheit an Perniones, seit dem 15. Lebensjahre an Angiokeratom leiden. Beide Patientinnen haben überdies Unterschenkelvaricen, ebenso die Mutter, die auch an Hämorrhoiden leidet. Bei 2 Brüdern bestehen Perniones und linksseitige Varicocele. Eine Tante und die Großmutter mütterlicherseits sollen an „kleinen Warzen“ gelitten haben wie die beiden Schwestern. *Mucha* berichtet über Angiokeratom bei Bruder und Schwester, Perniosis beim Vater.

Diese besonders markanten Beispiele, denen ich noch andere aus der Literatur hinzufügen könnte, zeigen *daß nicht das Angiokeratom als solches, sondern die Disposition dazu vererbt wird*.

Es muß aber unbedingt die Möglichkeit ins Auge gefaßt werden, daß nicht nur eine angeborene, sondern auch eine *durch toxische Ursachen bedingte Minderwertigkeit der Gefäße* die Disposition für das Angiokeratom darstellen kann. Und da mag es wohl in manchen Fällen die *Tuberkulose* sein, die *toxische Gefäßparesen* erzeugt und damit die Vorbedingungen für die Entstehung des Angiokeratoms schafft (*Tommasoli, Scheuer*), so daß die Annahme einer, wenn auch indirekten und keineswegs obligaten Beziehung der Tuberkulose zum A. Mibelli in diesem Sinne nicht von der Hand zu weisen ist.

Kurz skizziert hat man sich also die Genese des A. Mibelli so vorzustellen, daß bei Individuen mit minder widerstandsfähigem Gefäßsystem an Körperstellen, wo die Bedingungen für die Blutzirkulation ungünstige sind, also vor allem an den Akren, die Wände der Capillaren in den Hautpapillen dem Drucke des sich stauenden Blutes allmählich nachgeben und ausgebuchtet werden. Dadurch entstehen zunächst circumscripte, dann allenfalls auch diffuse aneurysmenartige Erweiterungen der Capillaren, unter deren Druck das Bindegewebe der Papille verdrängt wird und atrophiert. Schließlich wird bei fortschreitender Größenzunahme des Lumens auch das Endothel atrophisch, es hebt

sich von der elastischen Unterlage ab oder reißt ein. In dem des Endothels mehr oder weniger beraubten Blutraum koaguliert das Blut und diese im Gefäßlumen gelegenen Koagula imponieren makroskopisch als allerkleinste dunkelrote Pünktchen, die bei Anämisierung deutlich bleiben. Es kann aber auch im Anschluß an ein von außen einwirkendes Trauma zu einer *plötzlichen* Zerreißung des Endothels und zu einem Austritt des Blutes in das umliegende Gewebe kommen. Bestehen die erweiterten Bluträume durch längere Zeit, so wird in den meisten Fällen die Epidermis über ihnen hyperkeratotisch.

Über den Verlauf des *Angiokeratoma Mibelli* wäre zu sagen, daß *spontane Rückbildung* der Efflorescenzen beobachtet wird (*C. Fox*, *Planner* u. a.), aber jedenfalls nicht zur Regel gehört. Vielmehr nimmt die Zahl und Größe der Efflorescenzen im Laufe der Jahre meistens eher zu als ab. Immerhin ist das Krankheitsbild kein absolut konstantes. Auch darin liegt ein Unterschied gegenüber den hyperkeratotischen Angiomen, die, sobald einmal das Wachstum des Individuums abgeschlossen ist, keine wesentlichen Veränderungen mehr durchmachen.

Ich fasse die Ergebnisse meiner Untersuchung folgendermaßen zusammen:

1. Das Angioma verrucosum (hyperkeratoticum) und das Angiokeratoma Mibelli sind trotz gewisser Ähnlichkeiten zwei ätiologisch, klinisch und histologisch durchaus verschiedene Affektionen, eine Tatsache, die, um Verwirrung zu vermeiden, auch in der Nomenklatur berücksichtigt werden soll.

2. Das Angioma verrucosum ist eine keimplasmatisch bedingte Hautveränderung, eine Genodermie, das Angiokeratoma Mibelli ist eine auf Grund einer (meist) kongenitalen Disposition erworbene Affektion.

3. Das Angioma verrucosum ist angeboren. Es wird an jeder Stelle der Körperoberfläche angetroffen. Es tritt meist multipel in Erscheinung und zwar in halbseitiger naeviformer Anordnung. Das Angiokeratoma tritt um die Pubertätszeit oder später auf und ist mehr oder weniger symmetrisch, fast immer an Akren lokalisiert.

4. Das Angioma verrucosum ist ein Gefäßtumor mit allen Merkmalen eines solchen. Beim Angiokeratoma Mibelli besteht nur eine Dilatation präformierter Capillaren, aber keine Gefäßwucherung.

Literatur.

Die hier nicht angeführten Autoren und Arbeiten sind in den Literaturverzeichnissen bei *Scheuer* bzw. *Ricker* und *Schwalb* zu finden.

Abkürzungen: Arch. = Archiv f. Dermatologie u. Syphilis. Zentralbl. = Zentralblatt f. Haut- u. Geschlechtskrankheiten.

Baum, Verhandlungen der Deutschen Derm. Ges. IX. Kongreß (Diskussions-Bem.). — *Bettmann*, Zentralbl. **4**, 8. — *Bockholt*, Dermatol. Wochenschr. **75**, 46. *Brünauer*, Verhandlungen der Wiener Derm. Ges. 28. X. 1920. — *Ehrmann*, zit.

nach *Wisniewski.* — *Ehrmann,* Atlas der Hautkrankh. Jena 1912. — *Ehrmann* und *Fick,* Kompendium der spez. Histopathologie der Haut. Wien 1906. — *Escande,* Ref. Ann. de derm. et de syph. 1340, 1893. — *Fabry,* Dermatol. Zeitschr. **22**, 1. — *Fabry,* Arch. **123**. — *Fischkin,* Ref. Zentralbl. **1**, 128. — *Fonns,* Ref. Zentralbl. **3**, 232. — *Fox, C.,* Zit. nach *Joseph.* — *Geber,* Zit. nach *Wolters.* — *Gougerot,* Zit. nach *Lewandowsky.* — *Hallopeau,* Intern. Dermatol.-Kongreß 1902. — *Hecht,* Arch. **142**, 2. — *Jadassohn,* Verhandlungen der Deutschen Derm. Ges. IX. Kongreß 1913. — *Jarisch,* Zit. nach *Fabry.* — *Joseph,* Die Angiome in Mračeks Handbuch der Hautkrankh. 1904. — *Kissmeyer,* Ref. Zentralbl. **7**, 491. — *Kölliker,* Zit. nach *Wolters.* — *Kreibich,* Verhandlungen der Deutschen Derm. Ges. IX. Kongreß (Diskussionsbem.) — *Kren,* Verhandlungen der Wiener Derm. Ges. 25. X. 1911 (Diskussionsbem. zu *Kyrle*). — *Kumer,* Verhandlungen der Wiener Derm. Ges. 9. IV. 1921. — *Kyrle,* Verhandlungen der Wiener Derm. Ges. 25. X. 1911. — *Lewandowsky,* Tuberkulose der Haut. Berlin 1916. — *Nicolas, Massia* und *Dupasquier,* Ref. Zentralbl. **5**, 304. — *Planner,* Wiener med. Wochenschr. 1913, 38. — *Planner,* Verhandlungen der Wiener Derm. Ges. 23. X. 1919. — *Pokorny,* Arch. **143**, 1/2. — *Pringle,* Ref. Arch. **117**, 295. — *Ricker* und *Schwalb,* Die Geschwülste der Hautdrüsen. Berlin 1912. — *Scheuer,* Arch. **98**. — *Stümpke,* Arch. **121**, 4. — *Sutton,* Zit. nach *Fabry.* — *Volk,* Arch. **132**. — *Werther,* Verhandlungen der Deutschen Derm. Ges. X. Kongreß, 1908. — *Wolters,* Arch. **70**.

Leprastudien.

Von
Prof. **A. Paldrock** (Dorpat).

Mit 1 Textabbildung.

(Eingegangen am 22. März 1924.)

I. Zur Morphologie des Lepraerregers[1]).

Die Art der Fortpflanzung des Lepraerregers steht seit langer Zeit im Brennpunkt des Interesses der Lepraforscher. 1914 sprach ich[2]) mich dafür aus, daß die von *Lutz* und *Unna* seit 1888 angenommene Zugehörigkeit zur Cocothrixform viel Wahrscheinlichkeit für sich habe.

Fußend auf jahrelangen Erfahrungen und den Resultaten gemeinschaftlicher Arbeit mit meinem Assistenten Dr. *J. Keerig* bezüglich der Nucleinsäurebestimmung in den Lepraerregern, bin ich zu nachstehenden Schlüssen gekommen.

Die sich dunkler färbenden Stellen in den Stäbchenformen des Lepraerregers sind *chromatin- und nucleinsäurehaltige Körnchen*, welche nach wandständiger Anordnung *zu Knospen* werden und sich dann durch die Stäbchenwand hinausdrängen. Nachdem sie sich von dem Stäbchen abgetrennt haben, finden sie sich reichlich *als Körnchen mit oder ohne Stiel*, wie Notenköpfchen, den Stäbchen angelagert.

Ich schließe mich vollinhaltlich der Anschauung *Meirowskys*[3]) an, daß aus dem Umstande, daß gar nicht selten *an Stelle eines* dunkeltingierten Köpfchens *deren zwei gefunden* werden, zu schließen ist, daß diesen freien Knospen die Fähigkeit zur Vermehrung innewohnt — die auch dadurch zum Ausdruck kommt, daß der dem Köpfchen später anhängende Stiel eine Längsspaltung zeigen kann. *Auch Doldenbildung und Verzweigungen habe ich gesehen.*

Daß dieses bei früheren Forschungen nicht auch schon erwähnt wird, schreibe ich der Gewinnungsweise des Ausstrichmaterials vermittelst der Hackmethode zu, bei welcher man die Lepraerreger naturgemäß nur in zerbröckelter Form zu Gesichte bekommt. Ich[4]) gewinne das Material auf folgende Weise: Ausgeschnittene

[1]) Vortrag gehalten am 30. VII. 1923 auf der III. Leprakonferenz in Straßburg.

[2]) Russki Wratsch **12**.

[3]) Dermatol. Wochenschr. **58**, 227. 1914.

[4]) Eine einfache Methode, die Lepraerreger in der zu untersuchenden Haut nachzuweisen. Dermatol. Zentralbl. **6**, H. 4.

Lepromstücke kommen in destilliertes Wasser, um sie von Blutkörperchen zu befreien. Dann überträgt man sie vorsichtig auf Filtrierpapier, um sie zu trocknen, weiterhin aber vorsichtig auf Objektträger, quetscht sie zwischen der Pinzette und streicht zugleich über den Objektträger, wobei die aus dem Leprom herausgesprungenen Lepraerreger als *wohlerhaltene Formen* und ohne störende Beimischungen im Ausstrichpräparat erscheinen.

In gefärbten Präparaten sieht man die selten anzutreffenden *Dolden* an den Enden der Stäbchen als Ansammlung von heller und dunklergefärbten Körnchen, in einer ebenso hell wie die Stäbchen gefärbten Masse eingebettet.

Verzweigungen der Lepraerreger waren ebenfalls nicht oft zu finden. Sie waren hell gefärbt und enthielten dunkle Körnchen, welch letztere meist an den Spitzen der Zweige, seltener als wandständige Knospen oder an den Verzweigungsstellen sitzend vorkommen.

Lepraerreger.

	Verdichtung der chomat. Substanz	Bildung von Knospen	Stielverbindung der Knospen mit dem Leib	Doldenbildung	freie Knospen	Teilung der fr. Knospen und ihre Weiterentwicklung	Verzweigungen am Lepraerreger
Meirowsky							bekannt
Paldrock							

Als Analogon sei hier zitiert, daß *Fontes*[1]) und *Kirchensteins*[2]) bei ihren Untersuchungen über die Entwicklungsweise der Tbc.-Bacillen festgestellt haben, daß die *Granula wieder kleine Granula hervorbrachten, die ihrerseits wieder zu Reproduktionszentren wurden.* Diese Granula sind durch zarte Fäden miteinander verbunden und bilden so Klümpchen, die nach Erzeugung von Fett und Wachssubstanzen zerfallen und säurefeste Stäbchen entstehen lassen. Die Granula sind als eine lebende Einheit anzusehen, die beim tuberkulösen Prozeß eine Rolle spielen.

Die in letzter Zeit sich geltend machende Anschauung, daß der Lepraerreger kein echter Bacillus sei, schließe ich mich — auf Grund oben ausgeführter Angaben — an und glaube ich auch, daß er zu den *Fadenpilzen zu zählen wäre.* Aller Wahrscheinlichkeit nach sind die Körnchen die Reproduktionszentren für die Fortentwicklung des Lepraerregers.

[1]) Zentralbl. f. Haut- u. Geschlechtskrankh. 8, 245. 1923.
[2]) Zentralbl. f. Haut- u. Geschlechtskrankh. 6, 339. 1922.

II. Zur Chemie des Lepraerregers[1]).

Die Arbeiten *Aronsons*[2]) bewiesen, daß im Diphtheriebacillus *Nucleinsäure* vorkommt — es blieb zu entscheiden, ob frei oder gebunden — oder beide Arten nebeneinander; und ob sie über den ganzen Bacillenleib gleichmäßig verteilt, oder nur an einigen bestimmten Stellen des Bacillenleibes anzutreffen ist.

Dann zeigte *A. Meyer*[3]), daß in den Babes-Ernstschen Körnchen sich *Volutin* findet — wie auch in vielen anderen Bakterien. Er lehrte dieses mikrochemisch von ähnlich sich färbenden Gebilden der Bakterienzelle abgrenzen. Es *löst sich* schwer in kaltem, *leicht in 80° heißem Wasser*; ist unlöslich in Pikrinsäure, Äther, Alkohol und Chloroform; langsam löslich in Chloralhydrat; gut in Alkalien und Mineralsäuren; gibt Gelbfärbung mit Lugolscher Lösung; ist indifferent gegen Pepsin und Trypsin, die nicht stärker lösen als ihre Lösungsmittel.

Färbte *A. Meyer* mit Methylenblau und differenzierte dann in 1 proz. Schwefelsäure, so entfärbte sich alles in der Zelle bis aufs Volutin, welches dunkelblau blieb.

Er folgerte, daß es eine Nucleinsäureverbindung, aber kein Nucleoproteid sei.

J. Schumacher[4]) färbte mit Osmiumchlorid Diphtheriebacillen und fand tiefbraungefärbte Körnchen in ungefärbtem Bacillenleibe. *Kochte* man aber die Ausstrichpräparate vor dem Färben, *so färbten sich die Körnchen nicht*, was die *Meyerschen Angaben bestätigte*, daß die Polkörnchen Volutin — wahrscheinlich ungebundene Nucleinsäure — enthalten.

Den endgültigen Beweis dafür erbrachte *Schumacher* erst mit seiner Methylenblau-Phosphin-Färbung.

Die Präparate werden 1 Min. mit einer 1 proz. wässerigen Methylenblaulösung mit 2 proz. Carbolsäure (filtriert) gefärbt, in Wasser abgewaschen, in einer Küvette mit 1 proz. wässeriger Phosphatlösung (Diamidophenylacredin-Chrysanilin extra Kahlbaum) unter beständigem Hin- und Herbewegen $1^1/_2$ Min. lang differenziert. Abwaschen und untersuchen. Zur Volutindarstellung wäre kein Carbolzusatz nötig; wohl aber, wenn man zugleich sporenhaltiges Material färben will. Es färben sich: *Nuclein — gelb; freie Nukleinsäure (Volutin) — grün, Sporen — blau.*

Mit dieser Methode konnte *Schumacher* also entscheiden, ob die Nucleinsäure gebunden oder frei ist. Die Farbdifferenz beruht darauf, daß Nucleide und Nucleoproteide mit Farbsalzen nucleinsaure Farbsalze bilden, die Essigsäure und Alkohol unbeständig sind und durch Phosphin umgefärbt werden — also gelb erscheinen; während freie Nucleinsäure Farbsalze, wahrscheinlich komplexer Natur, bildet, die gegen Essigsäure und Alkohol beständig sind — wie es das Volutin ist und durch Phosphin bei Methylenblauvorbehandlung nicht in gelb umgefärbt wird, sondern grün bleibt.

In den volutinhaltigen Diphtheriebacillen findet man bei Methylenblau-Phosphinfärbung *die Polkörnchen grün* und *den Bacillenleib gelb* gefärbt. Damit war der Beweis geführt, daß die *Polkörnchen freie Nucleinsäure enthalten*, der gelbe Bacillenleib aber Nucleide und Nucleoproteide.

Man kann auch die *Methylenblau-Chinin-Eosin-Tanninmethode* zur Färbung benutzen: die 1 Min. lang mit kalter Carbolmethylenblaulösung gefärbten Präparate in Wasser abgewaschen, in 1 proz. Lösung von Chininum hydrochloricum

---

[1]) Vortrag, gehalten am 28. VII. 1923 auf der III. Leprakonferenz in Straßburg.

[2]) Arch. f. Kinderheilk. **30**, 23. 1900 und Chem. Zentralbl. **1**, 471. 1901.

[3]) Die Zelle der Bakterien. G. Fischer. Jena 1912.

[4]) Zentralbl. f. Bakteriol., Parasitenk. u. Infektionskrankh., Abt. I. Orig. **88**, 362—366.

bis zur makroskopischen Entfärbung (öfteres Hin- und Herbewegen). Abspülen in Wasser. Nachfärbung $^1/_2$ Min. lang mit einer Lösung aus gleichen Teilen 1 proz. Eosin- und 10 proz. Tanninlösung. Abwaschen. *Polkörnchen, also freie Nucleinsäure — blau*; Bacillenleib — rot.

Der Nucleinsäurefrage bei Lepraerregern trat ich gemeinschaftlich mit Herrn Dr. *J. Keerig* näher. Nach meiner Methode[1]) hergestellte Ausstrichpräparate wurden lufttrocken oder auch nach Fixation über der Flamme, verschiedenen Färbeverfahren unterzogen und dann untersucht.

Serie A. Ausstrichpräparate aus Knoten bei sehr vorgeschrittener, seit 10 Jahren bestehender Lepra tuberosa (über der Flamme fixiert).

1. Nach *Baumgarten* mit Carbolfuchsin-Methylenblau: fast ausschließlich rote Körnchen und nur wenige rote Stäbchen auf hellblauem Fond.

2. *1 Min. lang* nur mit 1 proz. Methylenblaulösung allein gefärbt: keine Lepraerreger zu sehen.

3. *1 Stunde lang* wie 2.: Körnchen dunkelblau, Stäbchen hellblau.

4. 1 proz. Methylenblaulösung mit 2 proz. Carbolsäure (filtriert) *1 Min. lang*: Lepraerreger ganz gleichmäßig blau gefärbt und gut erkennbar.

Hieraus ist ersichtlich, daß der Lepraerreger Affinität zu sauren Farblösungen hat und mit Hilfe solcher sich leicht und rasch färbt.

5. Hat man die 4. Färbung auf 2 Min. ausgedehnt, so ist die Farbe des Grunds gleich geblieben, *nur die Lepraerreger sind noch deutlicher zu erkennen*, die Körnchen bedeutend dunkler, als die Stäbchen.

6. Färbung mit Carbol-Methylenblau-Chinineosin-Tannin: die Lepraerreger sind hellblau; in den Globis die Lepraerreger dunkler, die Glöa hellblau gefärbt; der Grund rosa.

7. Dehnt man bei 6. die Methylenblaufärbung auf 5 Min. aus: *Körnchen* — auch wenn sie in Stäbchen gelagert sind, *dunkelblau*; die Substanz der Stäbchen *hell*blau; der Grund rosa.

8. Fixierte Ausstrichpräparate *5 Min. lang gekocht*, das Wasser dabei 3 mal gewechselt, dann wie bei 7.; Lepraerreger in den Globis dunkelultramarinblau, Glöa hellblau; freiliegende Stäbchen gleichmäßig hellblau, ohne Körnchen; der Grund rosa.

9. *Lufttrockene* Ausstrichpräparate *ohne vorhergegangene Fixation* 5 Min. lang im Tiegel mit *heißem Wasser gekocht*, dann wie 7. gefärbt: die meisten Stäbchen und Körnchen rosa und in allen Übergangsstadien bis zum Braun gefärbt — *haben also ihre* freie Nucleinsäure abgegeben. Der Grund rosa. Einige Körnchen und Stäbchen *graublau* getönt.

10. Lufttrockene *nichtfixierte* Ausstrichpräparate länger als 5 Min. gekocht, sonst wie bei 7.: keine Änderung. Ein Teil der Lepraerreger hatte *doch den graublauen Farbenton nicht* vollständig abgegeben, was darauf hinweist, daß im Lepraerreger neben freier Nucleinsäure *auch noch ähnlich sich färbende Bestandteile vorkommen.* Weil letztere *nur in nichtfixierten* Präparaten zu sehen sind, muß angenommen werden, daß die Fixation über der Flamme sie umwandelt. Rosa bis braun gefärbte Lepraerreger hatten die Farbe angenommen, weil die in ihnen *frei vorkommende Nucleinsäure beim Kochen entwichen war.*

Aus den bis jetzt angeführten Ausführungen ist der Schluß zu ziehen: Die Lepraerreger enthalten sowohl freie als auch gebundene Nuclein-

[1]) l. c.

säure. In ihnen kommen aber außerdem noch Bestandteile vor, welche in lufttrockenen nichtfixierten Ausstrichpräparaten mit Hilfe der Carbol-Methylenblau-Chinin-Eosin-Tanninfärbemethode als graublaue Gebilde sichtbar gemacht werden, während Fixation der Präparate über der Flamme sie umwandelt und nicht mehr zutage treten läßt.

11. Über der Flamme fixierte Ausstrichpräparate nach *Schumachers* Methylenblau-Phosphin-Verfahren gefärbt: die Mehrheit der Lepraerreger gelb und *nur wenige grünlichblau.*

12. Wie 11., aber 6 Min. differenziert. Gleich 11.

Die mit Methylenblau-Phosphor gefärbten *nicht gekochten* Präparate zeigen also die Anwesenheit von gebundener und freier Nucleinsäure in dem Lepraerreger, wobei ein länger als $1^1/_2$ Stunde ausgeführtes Differenzieren in Phosphor das mikroskopische Bild nicht änderte.

Serie B. Ausstrichpräparate aus seit 3 Jahren bestehenden Lepromen.

13. Lufttrockene *nicht fixierte* Ausstriche mit Carbol-Methylenblau 1 Min. lang gefärbt und in 1 proz. Phosphinlösung $1^1/_2$ Min. lang differenziert.

Resultat: Fast alle Stäbchen und die Mehrzahl der Körnchen braun gefärbt — d. h. *in ihnen ist die Nucleinsäure in gebundener Form;* einige wenige Stäbchen bläulich bis schwachgrün und einige Körnchen grün — *enthalten freie Nucleinsäure.*

14. Lufttrockene nicht fixierte Ausstriche wie 13. behandelt, nur mit Phosphin 3 Min. differenziert. Resultat wie bei 13.

15. *Fixierte* Ausstriche wie 13. behandelt. Resultat wie bei 13.

16. *Fixierte* Ausstriche wurden wie 14. behandelt. Resultat wie bei 13.

Parallel mit 13. bis 16. wurden auch Ausstriche dieser Serie nach *Baumgarten* mit Carbolfuchsin und Methylenblau gefärbt und miteinander verglichen. Es stellte sich heraus, daß durch die Baumgartensche Färbung bedeutend mehr Lepraerreger in den Präparaten sichtbar gemacht werden, als durch die Methylenblau-Phosphin-Behandlung.

Nichtfixierte und fixierte Ausstriche dieser Serie geben bei Methylenblau-Phosphinbehandlung gleiche Bilder, gleichgültig ob das Differenzieren $1^1/_2$ oder 3 Min. lang ausgeübt wurde.

Bei den nun folgenden Nummern 17, 18 und 19 änderte sich die Zeit des Färbens oder Differenzierens.

17. *Nicht fixierte* lufttrockene Ausstriche 10 Min. lang mit Carbol-Methylenblau gefärbt, 20 Min. in 1 proz. Phosphinlösung differenziert: einige grüne Stäbchen, gelbe oder braune fast gar nicht.

18. *Nicht fixierte* lufttrockene Ausstriche mit Carbol-Methylenblau 2 Min. gefärbt, in 1 proz. Phosphin 10 Min. differenziert: nur einige *stumpfblaugrün* gefärbte Stäbchen.

19. *Fixierte* Ausstriche 10 Min. mit Carbol-Methylenblau gefärbt, 20 Min. in 1 proz. Phosphinlösung differenziert: Fast alle Lepraerreger braungefärbt, nur vereinzelte grüne Stäbchen.

In *nichtfixierten* mit Carbol-Methylenblau-Phosphor behandelten Ausstrichen findet man fast gar keine gelben Lepraerreger, sondern nur grüne Stäbchen; in *fixierten* dagegen reichlich braune Stäbchen und nur einige wenige grüne. Das Fixieren beeinflußt also den Zustand der Nucleinsäure in den Lepraerregern.

Serie C. Ausstriche aus Nasenschleim.

20. *Fixierte* Präparate gefärbt mit Carbol-Methylenblau-Chinin-Eosin-Tannin: Globi mit vielen blauen und roten Stäbchen.

21. *Nichtfixierte* Ausstriche in Wasser 5 Min. gekocht und wie 20. behandelt: Globi violett und einzelne Stäbchen rosa bis rot.

22. Fixierte Ausstriche, wie 21. behandelt: Dasselbe Bild wie bei 21.

Bei der Carbol-Methylenblau-Chinin-Eosin-Tannin-Färbung färben sich die Lepraerreger langsam und scheinen auch ihre blaue Farbe schwerer abzugeben. Vielleicht spielen hierbei außer der Nucleinsäure noch andere Bestandteile eine Rolle.

23. *Fixierte* Ausstriche *5 Min. lang gekocht*, 2 Min. lang mit Carbol-Methylenblau gefärbt, 2—3 Min. in 1 proz. Phosphin differenziert: Viele große grüne Globi — also freie Nucleinsäure und einige wenige gelbe Stäbchen — also gebundene Nucleinsäure.

Es fällt auf, daß im Nasenschleim sich mehr Lepraerreger mit freier Nucleinsäure befinden als in dem aus Lepromen hergestellten Ausstrichpräparaten.

Serie D. Ausstrichpräparate aus seit 2 Jahren bestehenden Lepromen.

24. *Fixierte* Ausstriche *5 Min. im Tiegel gekocht*, mit Carbol-Methylenblau 2 Min. gefärbt, in 1 proz. Phosphinlösung 2 Min. differenziert: Sehr wenige *braune* Stäbchen, was auch zu erwarten war — da die sich grünfärbende freie Nucleinsäure durchs Kochen entfernt worden war — also finden sich in den Lepraerregern auch gebundene Nucleinsäure als Nucleide und Nucleoproteide.

25. *Nichtfixierte* Ausstriche wie 24. behandelt: Neben braunen Stäbchen reichlich grüne freiliegende und bläulichgraue Stäbchen in den Globi.

Dieser Unterschied in fixierten und nichtfixierten Ausstrichen bei sonstiger gleicher Behandlung der Präparate mit Carbol-Methylenblau-Phosphor bekräftigt die schon ausgesprochene Vermutung, daß die Hitzefixation nicht ohne Einfluß bleibt auf den Zustand der frei in den Lepraerregern vorkommenden Nucleinsäure und daß hier außer der Nucleinsäure auch noch andere sich ähnlich färbende, uns noch nicht bekannte Bestandteile, sein müssen.

26. *Fixierte* Ausstriche gefärbt mit Carbol-Methylenblau-Chinin-Eosin-Tannin, ohne vorher gekocht worden zu sein: große Globi mit blauen und braunen Stäbchen — was für ein Vorhandensein von freier und gebundener Nucleinsäure in den Stäbchen spricht.

27. *Fixierte* Ausstriche *5 Min. lang gekocht.* Dann wie 26. behandelt: keine blauen Stäbchen zu sehen — da die freie Nucleinsäure durch Kochen entfernt worden ist; wohl aber rosa, rote und braune Stäbchen als Beweis für das Vorhandensein von gebundener Nucleinsäure in den Präparaten.

28. *Nichtfixierte* Ausstriche wie 27. gekocht und gefärbt: *graublaue* Körnchen; also wie bei den ebenfalls *nicht*fixierten und gekochten 9 und 10. Diese blaugrauen Körnchen fanden sich von der ganzen Serie nur in so behandelten Präparaten; was hier für Bestandteile vorliegen müssen weitere Untersuchungen feststellen.

Zusammenfassung.

Die hier wiedergegebenen Versuche beweisen, daß in den Lepraerregern freie Nucleinsäure vornehmlich in den Körnchen vorkommt, — während in der sie umgebenden und stäbchenbildenden Hülle Nucleide und Nucleoproteide vorherrschen.

Durch Kochen wird die freie Nucleinsäure aus den Lepraerregern extrahiert und ist dann durch Färbung nicht mehr nachweisbar.

Lufttrockene, nichtfixierte Ausstrichpräparate zeigten, nachdem die freie Nucleinsäure aus den Lepraerregern durch Kochen entfernt worden war und sie mit Carbol-Methylenblau-Chinin-Eosin-Tannin behandelt wurden, außer rosa, gelben und braunen auch noch blaugraue Stäbchen — was auf ein Vorhandensein von noch unbekannten Bestandteilen in den Lepraerregern hinweist.

Das Fixieren der Ausstrichpräparate über der Flamme beeinflußt die Zusammensetzung der Nucleinsäurebestandteile des Lepraerregers, worauf die Unterschiede der Färberesultate von lufttrockenen und fixierten Präparaten zurückzuführen sind.

III. Weitere Erfolge bei Behandlung der Lepra tuberosa mit Kohlensäureschnee[1]).

Anschließend an den im Archiv f. Dermatologie und Syphilis Bd. 143, S. 21. 1923 veröffentlichten Fall, kann ich jetzt über weitere Erfolge bei noch 13 Fällen berichten[2]).

An der erfrorenen Stelle verschwanden erbsengroße Tubera im Laufe von 3 Wochen, wenn man den Kohlensäureschnee 15 Sekunden hatte einwirken lassen. Wenn Letzteres nur 5 Sek. lang vorgenommen wird, um eine nachfolgende Blasenbildung zu vermeiden, so sieht man die Tubera erst in 4—6 Wochen verschwinden.

Die Tubera hinterlassen jedesmal eine weiche, fast farblose und mit einem pigmentierten Saum umgebene Narbe. Auch an Infiltraten, welche man der Kohlensäureschneebehandlung unterzog, sah man dieselben Erscheinungen. *Zu gleicher Zeit sah man aber auch kleinere Tubera und Infiltrate der Haut an solchen Stellen verschwinden, welche man der Kohlensäureschneewirkung nicht ausgesetzt hatte.* Auch diese hinterließen weiche, leicht pigmentierte Stellen. In jeder Sitzung wurden durchschnittlich 20 Stellen der Behandlung unterzogen.

Niemals war die Behandlung von einer Temperatursteigerung gefolgt. Vor Beginn der Behandlung zeigten 2 Patienten zeitweilig mehrere Tage anhaltende Temperatursteigerungen, die Neuausbrüche von Infiltraten und Tubera begleiteten; während der ganzen Zeit der Kohlensäureschneebehandlung blieb auch bei diesen die Temperatur normal.

---

[1]) Vortrag, gehalten am 30. VII. 1923 auf der III. Leprakonferenz in Straßburg.

[2]) Auf die Wiedergabe der Krankengeschichten wird verzichtet.

Mikroskopisch fand man an den Stellen zurückgebildeter Tubera und Infiltrate, gleichgültig ob dieselben erfroren gewesen waren oder nicht, vornehmlich körnige Lepraerreger, während vor Beginn der Behandlung in den Tuberis die Stäbchenform vorgeherrscht hatte.

Der Hämoglobingehalt des Blutes erlitt durch Kohlensäureschneebehandlung der Hauterscheinungen keine Einbuße, sondern blieb unverändert. Erythrocyten- und Leukocytenzahlen entsprachen den Normen; nur bei einer Patientin mit torpide verlaufender Erkrankung fanden sich auf Kosten einer Verminderung von Neutrophilen, eine Zunahme der übrigen Leukocyten und insbesondere der Mononucleären.

In 6 Fällen war die WaR. stark positiv, 1 mal positiv und 3 mal negativ. Die negativen Reaktionen betrafen nicht schwer erkrankte Fälle; während schwere Fälle alle stark positiv reagierten. Bei einigen Fällen war die Reaktion etwas schwächer, wenn hierbei Lepraantigen verwandt worden war. Irgendwelche Schlüsse glaube ich aber hieraus nicht ziehen zu können.

Während der Behandlung besserte sich stets die so oft bei Lepra tuberosa zu beobachtende Erscheinung der geschwollenen Füße, wobei die hypertrophischen Hautpartien dünner und elastischer wurden und der Umfang der Füße abnahm. Dunkelbraun pigmentierte Hautpartien nahmen einen hellen, fast gelben Ton an. Bei keinem der behandelten 13 Patienten sah man während der Behandlungszeit neue Infiltrate oder Tuberosa auftreten.

Die Onychia verschwand regelmäßig und an ihrer Statt bildeten sich Nägel von normalem Aussehen.

Auf den Schleimhäuten bildeten sich die Erscheinungen langsamer zurück als auf der Haut und wurden erstere als Kontrollobjekte niemals der Kohlensäureschneewirkung ausgesetzt.

Bei der Kohlensäureschneebehandlung können Besserungen schon in einigen Monaten zutage treten; ein richtiges Urteil ergibt sich aber erst, wenn die Behandlung wenigstens ein Jahr gedauert hat, wobei man auch den Gesamtzustand bewerten muß und sich nicht auf Lokalwirkungen allein beschränken darf. Bei meinen hier wiedergegebenen Fällen konnten nach längerer Zeit *8 mal gute Erfolge* verzeichnet werden, während 2 Fälle nur geringe Besserung ergaben; die 3 kürzere Zeit behandelten Fälle zeigten deutliche Besserung, indem auch ihr Allgemeinzustand sich fortschreitend besserte. Die beiden wenig gebesserten Fälle betrafen ulceröse, sehr vorgeschrittene Krankheitserscheinungen, bei welchen die Kohlensäureschneebehandlung auch noch mit Nastin B kombiniert wurde.

Auf Grund des angeführten Materials glaube ich mich zum Schlusse berechtigt:

Die Kohlensäureschneebehandlung der Lepra tuberosa gibt gute Resultate, welche sich nicht nur im Verschwinden der sichtbaren und mit dem Finger fühlbaren Hauterscheinungen äußert, sondern sich auch in der Hebung des Gesamtzustandes der Patienten zu erkennen gibt.

Durch Kohlensäureschneewirkung werden die Lepraerreger dermaßen verändert, daß der Körper imstande ist sie aufzuschließen. Die freiwerdenden Abbauprodukte werden als Antigen ausgenutzt und geben zu Antitoxinbildung Anlaß; diese und die gleichzeitig gebildeten Lysine veranlassen die Zurückbildung derjenigen Knoten, welche der Kohlensäureschneewirkung nicht ausgesetzt waren.

Nachtrag. Nach $1^1/_2$ jähriger Behandlung wurden am 30. I. 1924 obige 13 Fälle von einer Kommission unter dem Vorsitz des Herrn Dr. *Rubel*, als Vertreter der Hauptmedizinalverwaltung, untersucht. Festgestellt wurde: 5 dermaßen gebesserte Fälle, daß sie für die Umgebung keine Gefahr mehr bilden, können daß Leprosorium verlassen — haben aber in vorgeschriebenen Zeitabständen sich zur Kontrolle einzufinden.

Das verschiedene Verhalten der weißen Blutkörperchen bei Lues und ihrer Therapie.

Von

Dr. E. Clodi und Dr. J. Matuschka.

(Aus der Universitätsklinik für Geschlechts- und Hautkrankheiten in Wien — Vorstand: Hofrat Prof. *E. Finger*.)

(Eingegangen am 10. April 1924.)

Im Folgenden soll das Ergebnis von Untersuchungen mitgeteilt werden, die sich mit den Leukocytenverhältnissen bei Lues beschäftigen. Die Arbeit verfolgt den Zweck, wie *Kyrle*[1]), unter dessen Leitung sie ausgeführt wurde, jüngst mitteilte, festzustellen, wie sich das Blutbild bei Lueskranken verhält, wie die übliche Therapie darauf einwirkt, wie es künstlich beeinflußt werden könnte und vielleicht für eine Gruppe von Kranken, die durch ein bestimmtes Blutbild charakterisiert ist, eine Therapie zu gewinnen wäre, die von den üblichen Schemen abweicht, für diese Gruppe möglichst wirksam ist und so einen Weg von der schematischen zur individuellen Therapie zu bahnen.

Zahlreichen Arbeiten liegt das Studium der Leukocyten bei Lues zugrunde. So stellten *Neumann* und *Konried*[2]) fest, daß die Zahl der Leukocyten in dem Verhältnis, in dem die Zahl der roten Blutkörperchen abnimmt, zunimmt, um bei Rückgang der Krankheitserscheinungen mit der Zunahme der Erythrocyten wieder abzunehmen. *Oppenheim* und *Löwenbach*[3]) fanden die Leukocytenwerte, welche sich in den meisten Fällen in normalen Grenzwerten halten, bis auf geringe Schwankungen konstant. *Rille*[4]) fand eine Leukocytose mit vornehmlicher Beteiligung der mononucleären Leukocyten und bei papulösen Exanthemen, entsprechend deren Ausbreitung, eine Eosinophilie. *Bieganski*[5]) fand bei seinen Fällen sehr hohe Werte. *Reiss*[6]) wies nach, daß im primären Stadium die Zahl der weißen Blutkörperchen nicht verändert, im sekundären Stadium dagegen erhöht ist und unter der Einwirkung der Therapie auf normale Werte wieder zurückgeht. *Hauck*[7]), der sich mit dem Einfluß der Quecksilbertherapie befaßt, verzeichnete eine starke Vermehrung der mononucleären Leukocyten und eine Verminderung der Lymphocyten, die bei Rezidiven nicht sehr deutlich ist.

Wie die kurze Übersicht aus der angeführten Literatur gezeigt hat, besteht über das Blutbild bei Lues keine einheitliche Ansicht.

Wir berücksichtigten alle Stadien von der Sklerose bis zur Metalues im floriden Stadium als wie in der Latenz. Bei 200 Patienten wurde vor der Behandlung der Befund erhoben, 102 davon wurden dann weiterhin täglich untersucht und der Einfluß der Therapie auf das

Blutbild festgestellt. Es wurde darauf geachtet, daß die Patienten unter möglichst gleichen Bedingungen, ca. 3 Stunden nach dem Frühstück, zur Untersuchung kamen (Verdauungsleukocytose!).

Blut aus der Fingerbeere; verdünnt 1 : 10 in einer Lösung, die 1% Acid. acet. glac. und 1% einer 1 proz. wässerigen Gentianaviolettlösung enthielt. Zur Differentialzählung Objektträgerausstriche, mit Giemsalösung gefärbt. Durchschnittlich 250 Zellen gezählt, bei absolut hoher Zahl 500. Zur Kontrolle wurde von Zeit zu Zeit das Blut eines Kranken in den verschiedenen Melangeuren gemischt und in verschiedenen Kammern gezählt. Diese Versuche ergaben einen Zählfehler von durchschnittlich 600.

Von 200 Patienten, die vor der Kur untersucht wurden, hatten 112 im Kubikmillimeter Blut 4500—8000, 53 Kranke 8100—10 000 und 35 über 10 000 Leukocyten. In den beiden ersten Gruppen befinden sich Kranke aus allen Stadien der Lues, die dritte Gruppe bilden 31 Patienten mit Exanthem, 2 Patienten mit seropositiver Sklerose und 2 Patienten mit positivem Liquor ohne Erscheinungen, bei denen jedoch der hohe Wert nicht durch die Lues, sondern in dem einen Fall durch eine Epididymitis, im anderen durch eine fieberhafte Bronchitis bedingt sein dürfte. Ein Zusammenhang zwischen den klinischen Erscheinungen, Manifestationsart und Ausbreitung des Exanthems und der Höhe der Leukocytose ließ sich nicht feststellen. Bei hoher Leukocytose bestehen in der Regel auch Hautefflorescenzen, jedoch nicht umgekehrt, so daß bei ausgebreitetem Exanthem normale Leukocytenwerte bestehen können. Ebensowenig besteht ein sicherer Zusammenhang zwischen der Art der Skleradenitis, ihrer Größe und Ausbreitung und der Zahl der weißen Blutkörperchen.

Das Auftreten der Leukocytose mit klinischen Erscheinungen soll folgender Fall zeigen: Pat. A. M., Frau, 16 Jahre alt. Sept. 1921 Sklerose, WaR. positiv. Januar 1922 erscheinungsfrei, WaR. negativ, Leukocyten 7500. Februar 1922 Oedema indurat. lab. maj. dex. WaR. positiv. Leukocyten 12 800.

Die Differentialzählung ergibt folgendes: Bei frischer seronegativer Lues ist das Blutbild normal. Ist die WaR. bereits positiv, so beginnen die Lymphocytenwerte zu fallen und sind in jedem Fall von frischer sekundärer Lues vermindert, zwischen 17—24%, also durchschnittlich ca. 20% vom Gesamtwert. Beim rezidivierenden Exanthem ist ihre Zahl nur wenig, meist überhaupt nicht vermindert. In den übrigen Stadien halten sie sich nahe den oberen normalen Grenzwerten (33—38%). Dagegen sind die mononucleären Leukocyten bei seropositiver Sklerose und Exanthem vermehrt, wobei 5% als höchster Normalwert angenommen wird. Sie betragen 6—9% (in einem Falle 12%), also durchschnittlich 7,5% vom Gesamtwert. Nur in einem Fünftel der Fälle ist ihre Zahl nicht vermehrt. Ebenso findet man in allen übrigen Stadien der Lues eine Erhöhung der Zahl der mononucleären Leukocyten. Die Zahl der eosinophilen Zellen zeigt unter der Einwirkung der Lues,

wenn man als höchsten Normalwert 4% annimmt, keine Veränderung und nur im sekundären Stadium kommt in einem Zehntel der Fälle eine mäßige Vermehrung vor. Als höchster Wert wurden bei einem Patienten 9% eosinophile Zellen gezählt. Damit ergibt sich für die polynuclearen Leukocyten in dem Zeitpunkt, wo die Krankheit konstitutionell wird, eine relative, in Fällen wo eine Leukocytose besteht, auch eine beträchtliche absolute Vermehrung. Es konnten in diesen Fällen immer zahlreiche junge Leukocyten (mit stäbchenförmigen Kernen) gezählt werden; zwischen 67—76%, somit durchschnittlich 71,5% von der Gesamtzahl. In den übrigen Stadien halten sie sich entsprechend der Vermehrung der mononuclearen Leukocyten und den höheren Werten der Lymphocyten in niedrigen Grenzen. Mastzellen waren nicht in allen Präparaten zu finden, wo vorhanden, betrug ihre Zahl höchstens 1%.

Das bisher Gesagte zeigt, daß bei Lues von einem bestimmten Blutbilde nicht gesprochen werden kann. Von den 200 Patienten zeigen 35 eine ausgesprochene Leukocytose. Von 23 Fällen mit Lues latens fand sich eine Leukocytose nur bei solchen mit komplizierenden Krankheiten, so daß man annehmen muß, daß sich normalerweise im Latenzstadium keine Leukocytose finde und dieselbe nur dem floriden sekundären Stadium oder der Zeit unmittelbar vor der Proruption zukommt. Von den 142 Patienten mit Exanthem zeigen nur 31 eine Leukocytose. Während also der eine Patient in diesem Stadium eine Leukocytose hat, fehlt sie bei einem anderen, der klinisch die gleichen Erscheinungen bietet. Eine Ursache für dieses verschiedene Verhalten, das wohl in der verschiedenen Konstitution der Kranken begründet ist, konnte nicht ermittelt werden. Diese konstitutionelle Eigentümlichkeit macht sich nun gerade zu der Zeit geltend, wo nach der heutigen Ansicht das weitere Schicksal des Kranken im wesentlichen entschieden wird, wo sich der ganze Organismus an der Abwehr des Infektes beteiligt und alle Hilfsmittel, die ihm zur Verfügung stehen, aufwendet. Im allgemeinen gilt die Leukocytose als eines der Mittel im Kampf gegen die Infektionserreger und es besteht kein Hindernis dies auch für die Lues anzunehmen. Tatsächlich wurden bereits Versuche in dieser Richtung unternommen und zu therapeutischen Zwecken bei Luetikern durch künstliche Mittel eine Leukocytose provoziert. [*C. Stern*[8]), *Donath*[9]), *O. Fischer*[10]), *Kyrle*[11]).]

Wir stellten uns die Aufgabe einerseits zu untersuchen, wie sich die Leukocytenverhältnisse bei den einzelnen Individuen während einer schematischen Kur gestalten, andererseits zu versuchen, bei Patienten mit einer Leukocytose, diese während der Kur zu erhalten und bei solchen, die niedrige Anfangsbefunde aufweisen, durch Reizmittel eine Hyperleukocytose zu provozieren und diese nach Möglichkeit auch zu erhalten.

Es war nicht möglich, alle 200 Patienten während der Behandlung täglich auf ihr Blutbild zu untersuchen, da einige, besonders Frauen, sich der häufigen Blutentnahme widersetzten, die ambulanten Kranken nicht immer die nötige Zeit hatten und schließlich einige sich unserer Beobachtung frühzeitig entzogen. Bei 102 Patienten gelang es, sie täglich zur Untersuchung zu bekommen.

Nach den während der Kur erhobenen Leukocytenzahlen lassen sich die Patienten wieder zwanglos in drei verschiedene Gruppen einteilen, in die mit niedrigen Werten während der ganzen Kur, in die mit zeitweiser Hyperleukocytose und schließlich die, welche den größten Teil der Kur im Zustand der Leukocytose absolvieren.

Die Patienten der ersten Gruppe weisen im allgemeinen einen konstanten Befund auf, mit nur geringen Schwankungen. Es sind dies 31 Patienten, davon 2 mit Sklerosen, 16 mit sekundärer Lues, 5 mit Gummen, 6 Spätlatentluetiker mit positivem Liquor und 2 mit kongenitaler Lues. Auf die Wiedergabe der Krankengeschichten dieser Patienten, die eine kombinierte Mirion-Neosalvarsankur, wie sie an der Klinik üblich ist, machten, kann um so leichter verzichtet werden, als aus ihnen nichts anderes zu ersehen wäre, als daß die Leukocytenwerte täglich fast gleich sind, ohne Rücksicht auf die Injektion und nur bei einigen zu Beginn der Behandlung ein mäßiger Leukocytenanstieg um höchstens 2000 eintritt. Es zeigte sich, daß bei den Patienten dieser Gruppe auch künstlich keine Leukocytose erzielt werden kann.

Hierfür ein Beispiel: R. E., Mann, 25 Jahre alt. Trotz ausgebreiteten und sehr reichlichen Exanthems bloß 6200 Leukocyten. Nach jeder Mirioninjektion Herxheimer-Reaktion, nach der ersten Neosalvarsaninjektion besonders stark. Trotzdem nur an einem Tage 10 000 Leukocyten, dann 7 Wochen, trotz Mirion, Neosalvarsan, Hydrarg. succ., Aderlaß und Paraffininjektion dauernd nur um 6400 Leukocyten. Nach der Arthigoninjektion vom 3. III. (Arthigon extra stark intravenös Inj.) Schüttelfrost, Fieber 2 Tage lang, über 39,0, trotzdem gleicher Leukocytenbefund. In der folgenden Zeit 2 mal Nat. nucl. 0,3 subcutan, worauf jedesmal über 38, lokal starke Reaktion, aber im Gegensatz zu den verhältnismäßig schweren klinischen Erscheinungen nur eine kurze (2 tägige) und niedrige (Maximum 11 000) Leukocytose. Dann gelingt es nur noch einmal mit Phlogetan, Trepol und 3 mal mit einem Gemisch von Mirion und Paraffin $\widetilde{aa}$ 3 ccm intramuskulär eine mäßige Leukocytose zu erzeugen. Der Patient wurde vom 9. I. bis 2. V., d. i. 17 Wochen mit allen möglichen Mitteln behandelt und hatte während dieser Zeit nur 8 mal Werte von 10 000 und darüber, wobei er 12 000 nie überstieg.

Die Patienten dieser Gruppe zeigen schon vor der Kur einen niedrigen Anfangsbefund, den sie während derselben beibehalten. Von den 31 Kranken haben 28 einen Anfangsbefund von 4500—8000 und 3 von 8100—10 000 Leukocyten, keiner einen höheren.

Die Charakteristica dieser Gruppe sind also die Konstanz der niedrigen Leukocytenwerte, die Unmöglichkeit durch die Reizkörpertherapie eine nennenswerte Leukocytose zu erreichen und die Tatsache, daß weder Herxheimer-Reaktion, noch Fieber, noch irgendeine akute Entzündung in diesen Fällen mit einer länger dauernden Vermehrung

der Weißkörperchen verbunden ist. Da die Leukocyten in diesen Fällen auf die gegebenen Reizmittel nicht reagierten, so faßten wir nach *Kyrle* diese Patienten in der wohl charakterisierten Gruppe „der schlechten Reagierer" zusammen.

Mannigfaltiger als in der ersten Gruppe sind die Befunde in der zweiten. Bei ihnen gelingt es besonders zu Beginn der Kur eine Leukocytose zu erzeugen, die bald nur 24 Stunden, bald mehrere Tage anhält und dann wieder durch das gleiche Präparat provoziert werden kann. Versagt ein Mittel seinen Dienst, so kann es mit Erfolg durch ein anderes ersetzt werden, bis man zu einer Phase kommt, in der sich das gleiche Bild bietet, wie in der ersten Gruppe, und kein Mittel mehr imstande ist, eine Leukocytose zu provozieren. In einigen Fällen gelang es gegen Ende der Kur wieder eine Leukocytose zu erzeugen. Diese Gruppe umfaßt 41 Patienten, 4 mit Sklerosen, 30 mit Exanthem, 2 mit Gummen, 2 spätlatente Luetiker mit positivem Liquor und 3 Metaluetiker.

Die Krankengeschichten zweier Vertreter dieser Gruppe, welche aus Gründen der Raumersparnis gekürzt werden müssen, sollen das oben Gesagte näher erläutern.

25 Jahre alter Mann. Maculo-papulöses Exanthem. Sclerosis eros. permagna. Scleradenitis ing. bil. praecipue dextra. eminens. Anfangsbefund 10 800. 21. IV. 1922 Paraff. liquid. 5 ccm i. m. Am nächsten Tag 13 600 Leukocyten, am folgenden noch 13 000. Der Leukocytenwert fällt dann vom 25. IV. bis 4. V. lytisch auf 10 400. 4. V. Neosalvarsan 0,3. Bis 6. bis 8. V. 10 000, bis 8000 Leukocyten. Nun wurde 2 Tage gewartet, ob sich keine Leukocytose einstelle und da dies nicht geschah, am 10. V. 5 ccm Paraffin i. m. 11. V. 10 100 Leukocyten; Neosalvarsan 0,3, 11. bis 13. V. 10 000 bis 7300 Leukocyten. Nach neuer Paraffininjektion kein Leukocytenanstieg. 22. V. Phlogetan 5 ccm. Leukocytenzahl stieg von 4700 auf 12 000. Nach 2 Tagen wieder nur 8300 Leukocyten. Solche kurzdauernde Leukocytosen konnten bis zum 2. VI. durch Phlogetan- und Neosalvarsaninjektionen erzeugt werden. Von da ab gelang es bis zum Ende der Kur (27. VI.) überhaupt nicht mehr bei dem Patienten Leukocytose zu provozieren, der höchste Wert betrug 9600, der niedrigste 6100 Leukocyten.

Frau, 22 Jahre alt. Pap. hypertroph. dipht. in Tons. utraque. Pap. lentic. et nummul. in Lab. omnib. et ad anum. Scleradenitis ing. modica bil. Leukod. nuchae. 20. I. 1922 Anfangsbefund 8000 Leukocyten. Nach Hg. succ.-Inj. 0,03 Anstieg auf 10 800, am folgenden Tage 14 700. Vom 24. I. bis 24. II. drei weitere Injektionen der gleichen Dosis und zwei Neosalvarsan 0,3. Während dieser Zeit höchster Leukocytenwert 16 800, der niedrigste 9200 Leukocyten. Am 25. II. 7200 Leukocyten. Eine Hg-Injektion bewirkte erst 2 Tage nach Hg-Injektion 10 600; diese geringe Leukocytose hielt nur 2 Tage an. Bis zum 23. III. gelang es nicht mehr, eine Leukocytose zu erzeugen. Während dieser Zeit drei Hg. succ. 0,03, eine Neosalvarsan 0,3, Arthigon extra stark 0,3 und 0,5 intravenös (Temp. 38,2, Leukocyten 7000). Durchschnittlich 7000 Leukocyten. Am 23. III. 5800 Leukocyten; an diesem Tage Paraffin liquid. intramuskulär 5 ccm; 25. III. 10 800 Leukocyten. Von da ab wieder jedesmal bis zum Ende der Kur (18. IV.) mit Paraffin, Hg. succ. und Neosalvarsan Leukocytose. Während dieser Zeit höchster Wert 11 200, niedrigster 6900 Leukocyten.

In beiden Fällen reagierten die Patienten nach der ersten Injektion 2—3 Wochen gut, dann war die Reaktion nicht mehr so prompt und stellte sich erst später wieder ein. Durch 3 Wochen reagierten die Patienten auf kein Präparat. Durch Paraffin wurde gegen Ende der Kur wieder ein Anstieg der Weißkörperchen erzielt, doch waren die Werte nicht mehr so hoch wie am Anfang.

Die Patienten dieser Gruppe haben meist schon zu Beginn der Kur erhöhte Leukocytenwerte. Von 41 Patienten haben 16 einen Anfangsbefund von 4500—8000, 19 einen Befund von 8100—10 000 und 6 eine noch höhere Leukocytenzahl.

Zusammenfassend kann von den „mittleren Reagierern", wie wir diese Gruppe bezeichnen, gesagt werden, daß sie meist mit höheren Anfangsbefunden in Behandlung treten, daß zu Beginn der Kur eine Leukocytose leicht und für längere Zeit provoziert werden kann, wobei das Präparat öfter gewechselt werden muß, daß aber dann eine Periode folgt, in welcher die Patienten ihr Reaktionsvermögen verlieren. Dies kann für den ganzen Rest der Kur eintreten, in einigen Fällen gelingt es aber gegen Ende der Behandlung wiederum eine Leukocytose zu erzielen.

Die letzte Gruppe, die der „guten Reagierer", wird von 30 Patienten gebildet. Davon 4 Sklerosen, 21 sekundäre Lues mit Exanthem, 1 Gumma, 2 spätlatente Luetiker mit positivem Liquor und 2 Metaluetiker. Bei ihnen während der ganzen Kur Leukocytose. Das Typische dieser Gruppe zeigen folgende Krankengeschichten:

K. J., 28jähriger Mann. Mac. pap. Exanthem. Psor. palm. et plant. Ang. spez. Scleraden. ing. bil. eminens. Anfangsbefund 10 200 Leukocyten. Nach der ersten Trepolinjektion für 2 Tage 6700. Von der nächsten Injektion an gelingt es mit Trepol immer wieder Leukocytose zu provozieren, und es wurde immer erst dann wieder injiziert, wenn die Leukocyten abgefallen waren. Nachdem die spezifische Behandlung (8 Trepolinjektionen in ca. 8 Wochen) beendet war, bekam der Patient noch ein Gemisch von Mirion und Paraffin āā 3 ccm, um die Leukocytose möglichst lang zu erhalten. Auch auf dieses Mittel reagierte der Patient sehr gut mit Leukocytenzahlen bis 13 700.

D. F., 22 jähriger Mann. Sclerosis. Mac. pap. Exanthem. Ang. spez. Sclerad. ing. sin. eminens. Anfangsbefund 7000. Zunächst Neosalvarsan 0,3 und 3 Mirioninjektionen, ohne daß sich die Leukocytenzahl ändert. Am 1. III. 12 500 Leukocyten, weiter 13 500, dann bis 7. III. auf 9200. Wieder Mirion, am 8. III. 10 700, dann bis 12 800, bis zum 17. III. Leukocytose. An diesem Tage Abfall auf 7200. Von da bis zum 30. III. 3 Mirion- und eine Neosalvarsaninjektion, darauf jedesmal über 10 000—12 500 Leukocyten. Auf die Mirioninjektion vom 30. III. reagierte er nicht. Deshalb nach 2 Tagen Gemisch von Mirion und Paraffin āā 3 ccm, am 5. IV. 9800, am folgenden Tag wieder 10 000. Seitdem reagierte der Patient wieder nach jeder Mirion- und Neosalvarsaninjektion (bis zu 13 600), verlor sein Reaktionsvermögen erst in der letzten Behandlungswoche (4. V. bis 12. V.).

Unter den rein schematisch mit einer kombinierten Mirion-Neosalvarsankur behandelten Patienten befand sich eine einzige Patientin, die in die Gruppe der guten Reagierer gezählt werden konnte. Die Patientin hatte ein indurratives Ödem und Mac. Exanthem. Während der Behandlungszeit vom 7. I. bis 27. III. 1922,

11 Wochen, hatte sie nur an 20 Tagen, in Summa also kaum 3 Wochen, Werte unter 10 000 und wies in der übrigen Zeit bis zum Ende der Kur hohe Werte bis zu 16 000 Leukocyten (Endbefund 11 000) auf. Diese Patientin fand sich im Oktober desselben Jahres mit chankriformen Papeln und positivem Liquor wieder ein und reagierte auch da wieder ausgezeichnet.

In der Mehrzahl der Fälle haben diese Patienten einen hohen Anfangsbefund. Von den 30 Patienten dieser Gruppe hatten nur 6 einen Befund unter 8000 von den übrigen 24 Patienten 14 einen höheren Befund als 10 000 Leukocyten. Das Charakteristische dieser Gruppe liegt darin, daß die größere Hälfte der Behandlung im Zustand der Leukocytose erfolgt, die in günstigen Fällen vom ersten bis zum letzten Tag der Kur anhält und immer durch das gleiche Mittel provoziert werden kann. Die Bedingung, diese Leukocytose zu erhalten, liegt zum Teil in der Hand des Therapeuten und besteht eher in einem Unterlassen als in zu aktivem Vorgehen. Wie bereits bei der vorhergehenden Gruppe erwähnt wurde, werden in manchen Fällen aus sehr guten im Verlauf der Therapie schlechte Reagierer, was besonders oft nach Neosalvarsaninjektionen geschieht. Wir verabfolgten daher, besonders zu Beginn der Kur, das Neosalvarsan in der Dosis von 0,3 immer erst dann, wenn die Leukocytose von selbst nachließ, warteten den folgenden oder übernächsten Tag nach der Injektion ab, und erst dann, wenn da noch kein Anstieg erfolgte, gaben wir ein Reizmittel. So kam es, daß die Intervalle zwischen den einzelnen Neosalvarsan-Injektionen verschieden lang, oft mehrere Wochen dauerten. Üble Zufälle kamen bei dieser Art der Therapie nicht vor. Die Erscheinungen schienen unter der Wirkung der Leukocytose rascher abzuheilen; das Umschlagen der positiven WaR. in die negative erfolgte meist erst nach dem Ende der Kur.

Am unsichersten in seiner Wirkung ist das Neosalvarsan. In einigen Fällen konnte damit ein Ansteigen der Leukocyten erzielt werden, dem meist ein Leukocytensturz voranging. In anderen Fällen wieder blieb der Leukocytensturz dauernd und konnte erst durch ein anderes Reizmittel behoben werden. Ein Gesetz darüber, wann nach Neosalvarsan ein Anstieg erfolgt und wann nicht, konnte nicht gefunden werden. Es hängt dies wohl von dem sonstigen Reaktionsvermögen des Patienten ab. Ähnlich verhält es sich mit einem Gemisch von Salvarsan und Sublimat (*Linser*). Versucht man bei einem Patienten, der auf Neosalvarsan nicht reagiert, das Linsergemisch, so gelingt es oft, eine Erhöhung des Leukocytenwertes zu erzielen. Das Ansteigen und Abfallen ist ganz unregelmäßig, es kann zuerst ein Sturz eintreten, der nach 2—3 Tagen von einer Leukocytose gefolgt wird, die aber meist nur kurz anhält. Übersichtlicher sind die Resultate nach Quecksilber. Da bei den unlöslichen Hg-Verbindungen das Vehikel (Paraffin)

seine eigene Wirkung hat, so wurden für die Untersuchungen die löslichen Verbindungen herangezogen. Die Patienten erhielten 1 ccm einer 3 proz. Lösung von Hg. succ. Soweit sie überhaupt reagierten, war schon am nächsten Tage eine Leukocytose nachweisbar, die längere Zeit anhalten konnte und die sich nach wiederholten Injektionen, oft erst verspätet, am 2. oder 3. Tage einstellte. Eine ähnliche Erscheinung fand sich auch bei Trepol, wonach die Leukocytose oft erst nach 2 bis 3 Tagen eintrat, einen bis mehrere Tage anhielt, dann abfiel, um oft erst nach 1 Woche wieder für 24 Stunden aufzutreten, ein Spiel, das sich öfter wiederholen konnte. Das Trepol erwies sich als das wirksamste spezifische Reizmittel. Von 34 Patienten, die damit behandelt wurden, waren mehr als die Hälfte gute Reagierer und nur 11 Patienten reagierten schlecht. Auch dort, wo sich die Gesamtzahl der Leukocyten nicht änderte, deckte die Differentialzählung eine starke Wirkung des Mittels auf das Blut auf, wovon später noch die Rede sein soll.

Von den nicht spezifischen Mitteln erwies sich das Natrium nuclein. als verläßlichstes Reizmittel. Selbst schlechte Reagierer bekamen unter der Einwirkung dieses Mittels eine Leukocytose. Die starke Schmerzhaftigkeit und die bedeutende Entzündung an der Injektionsstelle ließen leider seine Verwendung in größerem Umfange nicht zu; bei ambulanten Kranken kam es überhaupt nicht in Betracht. Als bestes Ersatzmittel hierfür kann das Phlogetan (*Fischer*) angewendet werden, das anfangs nach der Vorschrift subcutan in aufsteigender Dosis verabfolgt wurde, wobei sich aber immer eine mehr oder weniger starke Lokalreaktion einstellte, weshalb wir versuchten, das Mittel intramuskulär, in steigender Dosis bis zu 10 ccm pro dosi zu geben. Die Schmerzhaftigkeit bei dieser Applikationsweise ist nicht so groß wie bei der subcutanen, die Kranken werden in ihrem Beruf nicht gestört, und wenn Fieber auftritt, so geht es schon nach 24 Stunden zurück. Dabei konnte Abschwächung in der Wirkung nicht bemerkt werden und die Leukocytose erwies sich als unabhängig von der Lokalreaktion. Ob ein Patient nach Phlogetan eine Leukocytose bekommt, hängt demnach nicht von der Art der Applikation, sondern nur von seinem Reaktionsvermögen ab; ist er ein mittlerer oder guter Reagierer, so kann man mit Sicherheit erwarten, daß sich eine Leukocytose einstellt. Die Vermehrung der Weißkörperchen kann eine beträchtliche sein (bis zu 20 000), ihre Dauer ist unbestimmt, von 24 Stunden bis zu mehreren Tagen. Ähnlich in ihrer Wirkung ist die parenteral einverleibte Milch. Auch hier wurde die Erfahrung gemacht, daß trotz Schüttelfrostes und hohen Fiebers die Leukocytose ausbleiben konnte, das gleiche Verhalten, wie es die Vaccinen (Arthigon: siehe Pat. E. R.) zeigten. Neben diesen Präparaten wurde am häufigsten Mirion und Paraffin verwendet. Gute Reagierer brauchten oft kein anderes Mittel

als Mirion, um dauernd im Zustand der Leukocytose zu bleiben. Versagte das Mirion schließlich nach öfterem Gebrauch, so wurde es mit gutem Erfolg durch Paraffin (5 ccm intramuskulär) ersetzt. Fieber oder sonstige unangenehme Reaktionen traten nie auf. Die Wirkung war in manchen Fällen oft überraschend. So konnte bei einer Patientin damit die Leukocytose durch 6 Wochen erhalten werden. Diese Wirkung des Paraffins ist von Bedeutung, da es als Vehikel für unlösliche Quecksilberverbindungen verwendet wird und in diesen Fällen neben dem Quecksilber auch das Paraffin in Wirkung tritt.

Was die Beteiligung der einzelnen Zellarten betrifft, so handelte es sich bei allen künstlich erreichten Leukocytosen um eine relative und absolute Vermehrung der neutrophilen, polynuclearen Leukocyten. Es wurden in diesen Fällen auch immer zahlreiche junge Leukocyten mit stäbchenförmigem Kern gezählt. Zuweilen kann (ganz abgesehen von den mit Trepol behandelten Patienten, für welche die Eosinophilie charakteristisch ist), eine Vermehrung der Eosinophilen eintreten, jedoch ist dies nicht gesetzmäßig und für kein Mittel die Regel. In einigen von diesen Fällen hatte es den Anschein, als ob mit der Zunahme der Eosinophilen die Wassermann-Reaktion rascher negativ würde. Das gleiche Verhalten zeigen auch die mononuclearen Leukocyten, ohne daß sich aber irgendein Zusammenhang mit der WaR. hätte finden lassen. Die Lymphocyten nehmen an der Vermehrung vorübergehend Anteil, pflegen bis zur nächsten Injektion wieder etwas abzufallen, dabei konnte man aber beobachten, daß sich ihre relative Zahl im Verlaufe der Kur erhöhte, ohne Rücksicht auf die Präparate, die zur Behandlung verwendet wurden. Dieses Ansteigen ist besonders deutlich bei Patienten im sekundären Stadium, bei denen anfangs eine Lymphopenie bestand. Von eigenartiger Wirkung ist das Trepol. Hat es eine Leukocytose zur Folge, so sind an der Vermehrung absolut alle Zellarten und relativ am meisten die eosinophilen und mononuclearen Zellen beteiligt. Besonders charakteristisch ist die Eosinophilie, die selbst dann eintritt, wenn sich die Gesamtzahl nicht ändert. Den höchsten Prozentsatz erreichte ein Fall mit 10% Eosinophilen, bei einer Gesamtzahl von 10 500. Neben den Eosinophilen nehmen auch die Lymphocyten relativ und absolut zu und erreichen am Ende der Behandlung bis zu 38%, auch in den Fällen, wo sie am Anfang kaum die Hälfte davon betrugen. Damit ergibt sich für die polynuclearen Leukocyten ein stetes Abnehmen im Verlauf der Behandlung, so daß ihr Wert am Ende der Kur unter der Norm liegen kann. Die gleichen Veränderungen des Blutbildes bei Bismutbehandlung der Syphilis wurden in jüngster Zeit auch von *Betz*[12]) gefunden.

Vergleicht man die Endbefunde zu einer Zeit, wo sie nicht mehr durch unmittelbar vorhergehende Injektionen sichtlich beeinflußt sind,

mit den Anfangsbefunden, so zeigt die Gruppe von Patienten, die einen niedrigen Anfangsbefund hatten, in der Mehrzahl der Fälle auch am Ende der Kur den gleichen Befund. Von den 102 Patienten, die vom ersten bis zum letzten Tag der Kur täglich untersucht wurden, hatten 50 einen Anfangsbefund von 4500—8000 Leukocyten. Die größere Hälfte von ihnen gehörte zu den schlechten Reagierern. Es sind dies 28, während 16 mittlere und nur 16 gute Reagierer darunter waren. 32 Patienten hatten einen Anfangsbefund von 8100—10 000. In dieser Gruppe besteht schon eine Tendenz zur Abnahme der Zahl der Weißkörperchen, so daß die Patienten zum Großteil am Ende der Kur einen wesentlich niedrigeren Befund als am Anfang hatten. In dieser Gruppe sind 19 Patienten mittlere, 10 gute und nur 3 schlechte Reagierer. Die restlichen 20 Patienten befanden sich zu Beginn der Behandlung im Zustand höherer Leukocytose (über 10 000 Leukocyten). Die größere Hälfte von ihnen zeigt nach durchgeführter Therapie einen wesentlich niedrigeren Befund als am Anfang, so daß am Ende der Kur wieder normale Werte gefunden wurden. Aus dieser Gruppe stammte der Großteil der guten Reagierer, 6 waren mittlere und überhaupt keine schlechten Reagierer. Es ist also die Zahl der Weißkörperchen eines Kranken zu Beginn der Kur in den meisten Fällen von entscheidender Bedeutung für sein Reaktionsvermögen und scheint ein Maßstab dafür zu sein, wie sich das Individuum gegen einen Infekt zu wehren versteht.

Da die Differentialzählung bei den Anfangsbefunden ergab, daß in Fällen von frischer sekundärer Lues eine neutrophile Leukocytose besteht, so war zu erwarten, daß sich nach durchgeführter Behandlung und Rückgang der Leukocytose zumindest eine relative Vermehrung der Lymphocyten finden würde. Diese Erwartung wurde durch die Untersuchung bestätigt, ja es ergab sich sogar, daß bei sämtlichen Patienten, ohne Rücksicht auf die Gesamtzahl der Weißkörperchen zu Beginn der Kur, an derem Ende eine Vermehrung der Lymphocyten eintrat. Der Wert der Lymphocyten beträgt 30—40%, bei höheren Gesamtwerten besteht dann demnach nicht nur eine relative, sondern auch eine absolute Lymphocytose. Auch die mononuclearen Leukocyten weisen in der Mehrzahl der Fälle eine mäßige Vermehrung auf. Die Eosinophilen zeigen im allgemeinen keine Veränderungen, erreichen selten mehr als 5%, falls sie überhaupt ansteigen. Die neutrophilen polynuclearen Leukocyten fallen im Verlauf der Behandlung durchweg auf niedrigere Werte, so daß sich als Endbefund eine relative Leukopenie ergibt.

Folgendes Beispiel zeigt die Verschiebung im Blutbild besonders deutlich, da die Gesamtzahl unverändert geblieben ist. Pat. J. F., Mann, 28 Jahre alt. Papulöses Exanthem. Vom 26. VII. bis 22. VIII. 1922 8 Trepolinjektionen.

Zeitangabe	Polyn. Leukoc.	Monon. Leukoc.	Eosinoph. Leukc.	Lymphocyten	Polyn. Leukoc.	Monon. Leukoc.	Eosinoph. Leukc.	Lymphocyten	Gesamtzahl
Anfangsbefund 24. VII. 1922	76%	2%	3%	19%	6384	168	252	1596	8400
Endbefund 24. VIII. 1922	51%	4%	7%	38%	4284	336	588	3192	8400

Weiterhin wurde untersucht, ob nach intramuskulären Mirioninjektionen eine hämoklasische Krise nach *Widal* eintritt. Die Vermutung wurde bestätigt, und es zeigte sich auch, daß auf alle angeführten Präparate, ob spezifischer oder nichtspezifischer, kolloidaler oder nichtkolloidaler Natur dieses Phänomen sich einstellte. Der Leukocytensturz nach der Injektion, der dann von einer Leukocytose gefolgt wird, tritt immer ein und ist unabhängig vom sonstigen Reaktionsvermögen. Der Patient E. R., der Typus eines schlechten Reagierers, hatte am 11. I. 1922 vor der Mirioninjektion 9300, nach 20 Minuten 6300 und nach 1 Stunde 14 800 Leukocyten. Nach Neosalvarsaninjektionen ist das Tempo des Ablaufes rascher, nach einer $^1/_2$ Stunde ist der Anfangsbefund schon wesentlich überschritten. Bei den ersten Injektionen setzt dieses Phänomen prompt ein. Nach den späteren wird der Ablauf verzögert, der Abfall ist geringer, das Aufsteigen tritt später ein und dabei wird der Anfangsbefund nur wenig überschritten.

Wie bei den Reizmitteln bereits erwähnt wurde, gibt es Patienten, die trotz Fiebers, das durch die Therapie erreicht wurde, keine Leukocytose aufweisen. Es wurden auch Luetiker untersucht, die aus uns unbekannten Gründen fieberten und auch in diesen Fällen zeigte es sich, daß nicht immer eine Leukocytose vorhanden war, in manchen Fällen trat sie nach der Entfieberung ein. Die Ursache für dieses verschiedene Verhalten konnte bisher nicht aufgedeckt werden. Die Herxheimersche Reaktion geht in der Regel mit einer Leukocytose einher, die bisweilen erst nach deren Schwinden auftreten kann, in einigen Fällen, besonders bei schlechten Reagierern, überhaupt nicht auftritt.

Zuweilen kann die Leukocytose sehr beträchtlich sein. Eine Patientin mit maculo-papulösem Exanthem, die nach 4 Mirion- und 1 Neosalvarsaninjektion eine sehr starke Herxheimer-Reaktion aufwies und fieberte (Temp. 38,1), hatte 28 200 Leukocyten. Von diesen waren 75% polynucleäre Leukocyten, 5% Monocyten, 1% Eosinophile und 19% Lymphocyten. Am nächsten war die Patientin fieberfrei und es konnten nur mehr 8600 Leukocyten gezählt werden.

Besonderes Interesse wurde den Patienten mit einer Salvarsandermatitis zugewendet. Wir hatten Gelegenheit, 15 Fälle dieser Art zu untersuchen. Im Stadium des Erythems fanden sich eher niedrigere Zellwerte, nie Leukocytose, im Moment des Überganges in Dermatitis trat aber immer eine hohe Leukocytose auf, so daß dieser Übergang

schon durch das Blutbild allein mit Sicherheit festgestellt werden konnte. Die gleichen Befunde hat bereits *Nathan*[13]) erhoben und *Mayr Thieme*[14]) bei der Quecksilberdermatitis beschrieben.

Bei einer Patientin, die während der Behandlung immer schlecht reagierte, eine Salvarsandermatitis bekam, fanden wir als höchsten Befund 33 000 Leukocyten. Die Höhe der Leukocytose war wechselnd, konnte an manchen Tagen verhältnismäßig niedrig sein (12 000 Leukocyten) und dann wieder hohe Werte über 20 000 betragen. Sie überdauert die Heilung der Dermatitis meist um mehrere Tage bis Wochen. Bei der Differentialzählung fiel vor allem die hohe Eosinophilie auf, die im höchsten Fall 60% bei einer Gesamtzahl von 24 000 betrug. Eosinophilie fanden wir auch bei der einzigen Patientin, deren Leukocytenzahl sich mit Eintreten der Dermatitis nicht erhöht hatte. Sie erreichte an einem Tage den Höchstwert von 40% bei einer Gesamtzahl von 4300 Zellen. Die Eosinophilie geht in der Regel zugleich mit der Leukocytose meist in Form eines lytischen Abfalls zurück.

Unsere Untersuchungen ergeben also folgendes Resultat: *Ein für Lues überhaupt oder eines ihrer Stadien charakteristisches Blutbild gibt es nicht.* Berücksichtigt man die absoluten Werte der Leukocyten, so können nach den verschiedenen Befunden 3 Gruppen gebildet werden, eine solche, wo normale Werte, eine solche, wo eine mäßige Erhöhung der Leukocytenzahl und schließlich jene, wo eine ausgesprochene Leukocytose besteht. Die letztere ist an das Vorhandensein eines Exanthems gebunden und kann in seltenen Fällen schon kurz vor der Proruption bestehen. Das gilt jedoch nicht auch umgekehrt, so daß Patienten trotz reichlichen Exanthems einen niedrigen Leukocytenbefund aufweisen können. Im allgemeinen ist der Anfangsbefund ausschlaggebend für das *Reaktionsvermögen des Kranken auf Reizmittel.* Hiernach unterscheiden wir im Sinne *Kyrles* eine Gruppe von „*schlechten Reagierern*", das sind solche, die entweder gar nicht oder nur schwer auf ein Reizmittel mit einer Leukocytose antworten, eine Gruppe von „*mittleren Reagierern*", die zeitweise nach verschiedenen Mitteln eine Leukocytose aufweisen und die dritte Gruppe der „*guten Reagierer*", die den Großteil der Behandlung im Zustand der Leukocytose verbringen.

Das Blutbild verschiebt sich im Laufe der Therapie derart, daß am Ende der Behandlung die anfängliche Lymphopenie des sekundären Stadiums schwindet und an ihre Stelle eine relative bis absolute Lymphocytose tritt, die neutrophile Leukocytose des Anfangsbefundes am Ende zu einer Leukopenie wird und in einem Teil der Fälle eine Vermehrung der mononuclearen und eosinophilen Zellen auftritt. Damit erreichen die Patienten aus dem sekundären Stadium der Lues am Ende der Behandlung das gleiche Blutbild, wie wir es bei den Spätluetikern fanden, die sich nur dadurch unterscheiden, daß sie bereits mit hohen Lymphocytenwerten in Behandlung treten.

Unabhängig vom sonstigen Reaktionsvermögen findet sich bei allen Patienten nach dem parenteral zugeführten Therapeuticum ein Leukocytensturz mit nachfolgender Leukocytose.

Tritt im Verlauf einer Neosalvarsanbehandlung eine Dermatitis auf, so stellt sich bei den Patienten, ohne Rücksicht auf den Anfangsbefund und das sonstige Reaktionsvermögen, in der Regel eine hohe Leukocytose ein, die die Heilung der Dermatitis längere Zeit überdauern kann. Bei jeder Dermatitis besteht Eosinophilie.

Die Blutbefunde der Patienten vor Beginn der Behandlung, wo einzig und allein die Lues als ätiologischer Faktor bei den Veränderungen des Blutbildes in Betracht kommt, lassen eine größere Mannigfaltigkeit nur im sekundären Stadium erkennen, also zu der Zeit, wo sich der ganze Organismus an der Abwehr der Infektion beteiligt. Die klinische Untersuchung bringt keinen Anhaltspunkt dafür, worin dieses verschiedene Verhalten der einzelnen Individuen gelegen sein könnte, und somit bleibt zur Erklärung nur die verschiedene Konstitution übrig.

Daß die Konstitution auf den Ablauf der Lues in weitem Maße bestimmend wirkt, gilt heute als selbstverständlich und wird täglich bewiesen, wenn man sieht, wie die Patienten mit klinisch gleichwertiger Lues und gleicher Therapie nach Jahren verschiedene Befunde darbieten, ja wenn sogar ein Patient mit zu geringer Behandlung, nach einiger Zeit geheilt mit einer Reinfectio erscheint, während ein anderer, auf das Intensivste behandelt, immer noch an seiner Krankheit leidet.

So allgemein die Wichtigkeit der Konstitution für den Luetiker anerkannt ist, eine so wenig meßbare Größe stellt sie dar. *Zu den Funktionen des Organismus, die durch die Konstitution beeinflußt werden und deren verschiedener Ablauf bei den einzelnen Individuen zahlenmäßig erfaßt werden kann, gehört die Reaktion des hämatopoetischen Systems.* Diese Reaktion wird nicht nur durch die Lues selbst besonders zu der Zeit des heftigsten Kampfes zwischen Organismus und Erreger, sondern auch durch die Therapie bei den einzelnen Individuen verschieden beeinflußt.

1. Die Abwehrreaktionen des einzelnen Kranken sind gegen den eingedrungenen Infekt individuell variabel, durch die Konstitution bedingt, wobei sich drei Typen, die durch fließende Übergänge verbunden sind, feststellen lassen. Daraus ergibt sich auch ein verschiedener Ablauf der Krankheit beim unbehandelten Kranken.

2. Die schematische Behandlung, sei sie rein spezifisch oder kombiniert mit Reizmitteln, führt in ihrem Verlauf nicht zu einem Ausgleich, sondern läßt die drei Typen weiter erkennen, so daß trotz gleicher Behandlung auf verschiedene Wirkung geschlossen werden muß.

3. Eine Änderung des Schemas oder Anwendung von unspezifischen Reizmitteln, individuell angepaßt, vermag die einzelnen Individuen

nicht im Sinne einer gleichen Reaktion zu beeinflussen, so daß auf diesem Wege der konstitutionelle Unterschied nicht überwunden werden kann, wohl aber können positive Reaktionen verstärkt werden.

Diese Schlüsse decken sich in allem mit der Erfahrung. Es ist bekannt, daß der Organismus fähig ist, ohne jede Mitwirkung von außen, der Krankheit Herr zu werden. Dann gibt es wieder Fälle, wo die intensivste Behandlung, die Anwendung aller möglichen Kombinationen nicht zum Ziele führt. Kein Schema, mag es nun mit größeren Mengen der spezifischen Mittel arbeiten, oder mehr auf die Mitarbeit des Organismus berechnet sein und sie zu steigern suchen oder in einer Kombination dieser beiden Prinzipien bestehen, hat es bisher vermocht, eine sichere Gewähr für eine günstige Prognose zu bieten. Ausschlaggebend für den Erfolg ist daher nicht allein unser therapeutisches Vorgehen, sondern vor allem die Mitarbeit des Organismus, die wir, wie oben gezeigt, wohl unterstützen, aber nicht erzwingen können.

Literatur.

[1]) Wien. klin. Wochenschr. 1922, Nr. 42. — [2]) Wiener klin. Wochenschr. 1893. — [3]) Dtsch. Arch. f. klin. Med. 71. — [4]) Internat. dermat. Kongreß 1892. — [5]) Arch. f. Dermatol. u. Syphilis 1892. — [6]) Arch. f. Dermatol. u. Syphilis 1895. — [7]) Arch. f. Dermatol. u. Syphilis 78. — [8]) Med. Klinik 1907. — [9]) Berlin. klin. Wochenschr. 1909. — [10]) Prager med. Wochenschr. 1909. — [11]) Wien. klin. Wochenschr. 1917, Nr. 23. — [12]) München. med. Wochenschr. 1923. — [13]) Arch. f. Dermatol. u. Syphilis 138. — [14]) Arch. f. Dermatol. u. Syphilis 131.

Haarcuticula und Haarfaserung.

Erwiderung auf W. J. Schmidts Arbeit im Archiv f. Dermatologie u. Syphilis, Bd. 144, Heft 2: „Fehlt dem Haar eine Cuticula (Epidermicula), sind die Elemente seiner Rinde zopfartig verflochten?"

Von

W. Frieboes (Rostock).

Mit 2 Textabbildungen.

(Eingegangen am 15. Februar 1924.)

Wenn *W. J. Schmidt* auch diesmal bei mir mehr Sorgfalt, Histotechnik und Erfahrung vorausgesetzt und selbst vor allem die Unnasche Epithelfaserfärbung benutzt hätte, hätte sich der Inhalt seiner Ausführungen auf wenige Zeilen zusammendrängen lassen. Wenn ich darauf antworte, so nur deshalb, weil sich seine ganze „Beweisführung" mit wenigen Worten ad absurdum führen läßt.

1. Die Bilder der verschiedenen Entbündelung sind ja bekannt (Trichorrhexis nodosa, Herzmuskel usw.). Kommentar überflüssig, Irrtum darin ausgeschlossen.

2. „Man müßte die Faserdurchflechtung auch im Haar finden." Das kann man auch:

a) in dem Teil des Haares, wo es noch weich ist (Bulbus und darüberliegender Teil) in den meisten Schnittpräparaten bei *richtiger* Färbung sehr schön und ohne Mühe;

b) in den höheren Abschnitten, wo das Haar kernlos wird und hart ist, ebenfalls, wenn auch gelegentlich schwerer.

Beides aus folgenden Gründen:

1. Abb. 1 (schematisch), weicher, kernhaltiger Haarteil, Gewebsschnitt. „Haarzellen" groß, Fasermantel sehr schön zu sehen. Faserverflechtung wie beim Hautepithel durch mehrere, auch seitlich benachbarte Zellen meist ziemlich steil-schräg hindurchgehend.

2. Abb. 2 (schematisch), Faserverlauf nach Kernreduktion bzw. Kernschwund und physiologischer Kompression und Erstarrung des Haares. Infolge der Kompression und Dehnung des Haares nähern sich die Fasern mehr dem Parallelen und würden, wenn sie nur immer in derselben Zellreihe verliefen und der „Kernraum" verschwände, schließlich, aneinander vorbeigeschoben, parallel verlaufen. Praktisch ist das aber nicht so, sondern man sieht immer noch das flach spindelige

„Zellrelief" und den leicht welligen, sich spitzwinklig schneidenden Faserverlauf (vgl. Abb. 2). Dieser wellige Verlauf muß auf der Außenseite, da er durch Nachbarfasern nicht gestört ist, auch in diesem Stadium deutlich hervortreten (vgl. Abb. 2). Im Flächenbild der Außenseite ergibt sich da ein Mosaikrelief.

3. *Haarcuticula*: Wenn man bei der Schwefelsäure-Ammoniakmethode zeitlich kontinuierlich die Resultate der Haarsubstanzauf-

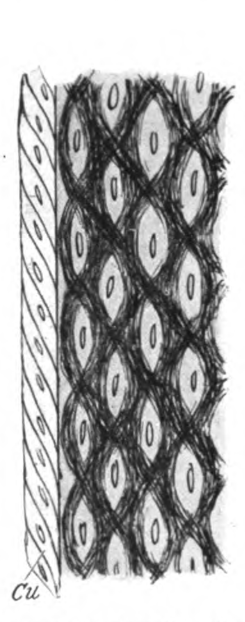


Abb. 1. *Linke Hälfte eines Haarteils aus der Gegend der oberen Haarzwiebel.* Schematische Zeichnung nach dem, was die *Unna* färbung im Schnittpräparat zeigt. *Cu* = Cuticula. Das im Bild rosa Gefärbte soll das weiche Haarprotoplasma darstellen. „Haarzellen" groß, Fasermäntel gut ausgebildet.

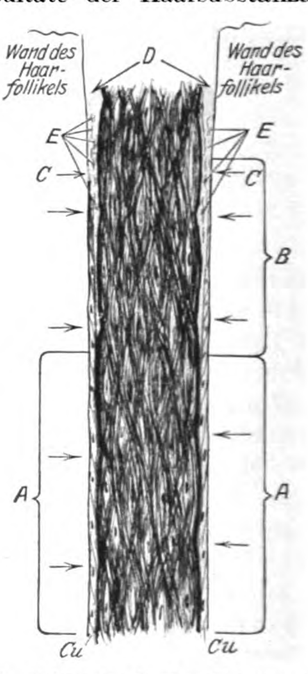


Abb. 2. *Höherer fast kernloser Haarteil.* Faserung im bereits erstarrten Haarprotoplasma eng zusammengepreßt, Verflechtung noch deutlich erkennbar. *Cu* = Cuticula (rot) im Teil *A* dem Haar noch eng anliegend, löst sich oberhalb desselben vom Haar ab. *E* = abgebröckelte Cuticulazellen, z. T. in die Höhe geschoben. Schematische Zeichnung nach dem, was die *Unna* sche Färbung im Schnitt zeigt.

lösung prüft, so ergeben sich zwar dieselben Bilder wie bei *W. J. Schmidt*, nur sind sie in lückenloser Vergleichsserie doch wohl anders zu deuten. Dazu folgendes: Das Haar stellt eine Protoplasmasäule dar, in die das ganze Haarfaserwerk eingebettet ist. Das *fertige* Haar ist im Aufbau genau so gestaltet wie ein verflochtener runder Docht, den man mit Kolophoniumlösung durchtränkt und dann hat erstarren lassen. Im *unteren* Haarteil, wo das Protoplasma *weich* ist, ist diese weichgallertige Protoplasmasäule in einer als Cuticula aus jedem Anatomiebuch zu

ersehenden Zellschale (Zylindermantel; Abb. 1 und 2 *Cu*) eingeschlossen. Daher befindet sich noch jenseits des Faserwerks (vgl. Abb. 1, das rosa Gefärbte), also zwischen genanntem Zylindermantel und Faserwerk eine ganz dünne Schicht Protoplasma. Also praktisch (mikroskopisch gesehen) liegt der Cuticula genannte Zylindermantel gar nicht direkt dem Faserwerk an, gehört also dem Haar nicht an.

Erstarrt dies Protoplasma in toto, wie es bei bzw. nach Kernschwund im Haar durch biochemische Vorgänge geschieht, so muß natürlich um das eigentliche Faserwerk genau wie bei dem mit Kolophonium durchtränkten runden Docht eine feine, im Gewebsschnitt und beim freien Haar stets erkennbare transparente Zone liegen (vgl. Abb. 2, stärkere schwarze Außenlinie), die dem Oberflächenrelief getreu folgt und daher das Mosaikbild des Geflechtwerkes naturgetreu wiedergibt (Einkerbungen bei ⇆). Wenn dies nach *W. J. Schmidts* Meinung bei meinen Befunden etwas grob war, so muß es an mir liegen: es waren meine eigenen Haare.

Rollt man im Anfang der Haarprotoplasmaauflösung durch Schwefelsäure-Ammoniak ein Haar, wie es *W. J. Schmidt* getan hat, so platzen wie bei jeder Firnisschicht oder bei einem solch kolophoniumdurchtränkten Strick die obersten Teile der Außenschicht als mannigfaltig gestaltete lamelläre Gebilde ab, genau, wie es jeder kennen sollte und wie Abb. 5 bei *W. J. Schmidt* wiedergibt. Das sind beim Haar homogene, noch nicht der Auflösung verfallene Außenteile der oben erwähnten erstarrten Haarprotoplasmasäule, die entweder nur erstarrtes Protoplasma darstellen oder meistens die obersten Faserlagen des Haarfaserwerks mitenthalten. Läßt man den Auflösungsprozeß dagegen ungestört einwirken, so löst sich diese Protoplasmasäule, insonderheit diese Außenschicht so ziemlich ganz auf, und man wird dann nicht durch diese unzweckmäßigen Manipulationen getäuscht. Wer es nachmachen will, wird es so finden, wenn er nicht von vornherein kritiklos jedes abplatzende Bröckel oder jeden noch mit Füllmasse durchsetzten Faserungsanteil als Cuticulazellen oder Cuticulaanteil, abstammend von der sog. Cuticula des unteren Haarteils, ausgeben will.

Zum Studium — Cuticula oder Nicht-Cuticula — seien besonders pathologische Zustände am Haar empfohlen. So z. B. Einwirken von unzweckmäßigen Haarwässern usw. auf die Haare. —

Ich habe nun, um dem Mißverstehen ein Ende zu machen, noch schematisch skizziert, wie m. E. die Sache sich verhält. Die in Abb. 1 rosa gezeichnete weiche Protoplasmasäule ist in Abb. 2 erstarrt. Die nunmehr als schützende Hülle nicht mehr benötigten Cuticulabausteine (*Cu* in Abb. 1 und 2) schrumpfen mehr und mehr und werden kernlos, d. h. der aus den Cuticulazellen bestehende Zylindermantel wird dünner und dünner, aber dieser Cuticulamantel liegt noch im

Bereiche von A dem Haar dicht an. In dem über A gelegenen Abschnitt B geht die Schrumpfung weiter, der Cuticulazylindermantel zerbröckelt, man sieht abgestoßene Cuticulabausteine (E) in der nun beginnenden Follikellichtung (D) und schließlich verschwindet bei C auch der letzte Schatten der Cuticula. — Wenn man ein Analogon haben will, nehme man den Nagel, da wo er aus dem Nagelfalz herauswächst. Wie dort können auch dem ersten Teil des freiaufsteigenden Haares öfters noch Fetzen der Cuticularwand genau wie dem Nagel das Eponychium anhängen. Was dem Nagel gilt, darf das Haar für sich beanspruchen. Daß es so ist, des bin ich gewiß. Wer mir das Gegenteil *beweist*, dem will ich mich beugen.

W. J. Schmidt will *mir* den Fehler zuschieben. Zunächst soll *er beweisen*, daß das, was bei seiner Präparation abplatzt, genetisch von dem abstammt, was man an dem unteren Teile des Haares als sog. Cuticulazellen sieht. Bis jetzt hat das noch niemand bewiesen oder glaubhaft machen können, es besteht lediglich die *Behauptung, es sei so.*

Solange *W. J. Schmidt* diesen Beweis schuldig bleibt, daß die als Cuticula bezeichneten Zellen im unteren Teile des Haares auch den oberen Teil als kernlose Lamellen bedecken, also das Haar in seinem ganzen Verlauf eine Cuticula hat — und ich bin gespannt, wie er ihn lückenlos führen will —, so wird es nicht zu umgehen sein, daß andere Vorstellungen auch zu ihrem Recht kommen, auch wenn sie dem sog. exakten und empirischen Wissen, was gerade bei der bisherigen anatomischen Beschreibung des Haares lauter Hypothesen und unbewiesene Kombinationen sind, diametral entgegengesetzt sind.

Als Verzicht auf jede weitere unfruchtbare Diskussion möchte ich einen Ausspruch des Mathematikers *d'Alembert* hierhersetzen: „Allez en avant et la foi vous viendra."

Ich werde auf weitere Angriffe erst nach Abschluß neuer, auf den vorhergehenden Veröffentlichungen fußenden Arbeiten zusammenfassend antworten.

Über serodiagnostische und therapeutische Versuche bei Gonorrhöe.

Von

Dr. F. W. Kloeppel.

(Aus der Universitäts-Hautklinik zu Tübingen. [Leiter: Prof. Dr. *Linser*].)

(Eingegangen am 16. April 1924.)

Seit mehreren Jahren ist in der Tübinger Klinik versucht worden, die Diagnostik und Therapie bei der Gonorrhöe durch serologische Methoden zu verbessern. Wir gingen hierbei aus von der Komplementbindungsreaktion, wie sie auch *Bruck*, *Finkelstein*, *Müller-Oppenheim* und *Heimann* und *Baumann* schon früher angewandt haben.

Zuvörderst war die Frage zu klären, ob es sich bei der *Komplementbindungsreaktion* wirklich um eine für Gonorrhöe *spezifische Reaktion* handelt, wenn man Aufschwemmungen einer Reinkultur von Gonokokken als Antigen verwendet. An der Hand einer größeren Versuchsreihe kamen wir zu dem Resultat, daß in der Tat kaum einmal ein Serum, das nicht von einem Gonorrhoiker herstammte, eine Komplementbindung ergab, trotzdem wir als Kontrollfälle häufig — 30 — luetische Sera mit positiver WaR. benützten, die sicherlich wohl unspezifische Hemmungen ergeben hätten, wenn solche durch die Unsicherheit der Reaktion überhaupt eintreten könnten.

Über das Auftreten und den Verlauf der Komplementbindungsreaktion können wir unsere Erfahrungen mit denen von *Heimann* und *Baumann* vereinigen. In den ersten 14 Tagen der Gonorrhöe finden wir meist keine oder nur eine sehr schwache Bindung, deren Häufigkeit und Stärke nun aber rasch zunimmt, um zwischen der 6. und 8. Woche ihr Maximum zu erreichen. Die Prozentzahlen unserer Statistik sind folgende:

	negativ	positiv	
		1 — 3+	4 — 6+
Nicht Go. . . .	99	1	0
frische Go. . . .	52	17	31
ältere Go. . . .	8	28	64

Bei Betrachtung obiger Zahlen erkennen wir den Hauptwert der Serodiagnostik auf dem Gebiete der *älteren* Gonorrhöe. Denn die 92% der positiven Fälle bedeuten ein wertvolles *diagnostisches* Hilfsmittel,

das bei fraglicher Gonorrhöe sowie bei in ihrer Ätiologie unklaren Gelenkaffektionen oder Adnexerkrankungen von ausschlaggebender Bedeutung sein kann. Bei Komplikationen ist oft die Gonokokkenausscheidung bei sistierendem Ausfluß so gering, daß sie sich dem sorgsamsten Nachweise entzieht. In diesen Fällen ist mit der Serodiagnostik auch dem Internisten, Chirurgen und Gynäkologen ein zuverlässiges diagnostisches Hilfsmittel an die Hand gegeben. Wie lange die positive Phase nach erfolgter Heilung andauert, vermögen wir noch nicht mit Bestimmtheit zu sagen. *Heimann* und *Baumann* wollen sie noch nach 2 Jahren positiv gefunden haben.

Um den Unterschied zwischen den geringen Prozentzahlen der früheren Untersucher und den neuen hohen positiven Ziffern von *Heimann-Baumann* und uns zu erklären, möchte ich kurz unsere *Technik* erwähnen, die sich auf Grund früherer Arbeiten aus unserer Klinik — *Mohr*, *Oswald* u. a. — bedeutend verbessert hat. *Mohr* und *Oswald* fanden nämlich, daß je mehr verschiedene Gonokokkenstämme sie in die Mischvaccine nahmen, die sie als Antigen benutzten, um so besser die Resultate wurden. Nach neueren Untersuchungen — *Jötten* und *Frey* — gibt es verschiedene Gonokokkenarten, die sich biologisch und damit auch serologisch recht verschieden zueinander verhalten. Je mehr Stämme man nun in seinem Mischvaccineantigen vereinigt, um so größer wird die Sicherheit, daß der jeweilige homologe Gonokokkenstamm mit darunter ist und um so häufiger dementsprechend die positiven Resultate. Den exakten Nachweis hierfür haben wir dadurch erbracht, daß wir bei mehreren Patienten wohl eine *starke Bindung* für ihren *eigenen Gonokokkenstamm*, aber nicht für unsere Mischvaccine fanden, zumal wenn letztere nur aus wenigen Stämmen bestand. Diese Tatsache wird auch später noch bei Besprechung der Therapie eine wichtige Rolle spielen. Ich möchte noch hinzufügen, daß man eine Verbesserung der Resultate durch möglichst *frisch hergestellte Vaccine*, die man als Antigen verwendet, erzielen kann.

Bei der Untersuchung unserer go.-positiven Sera auf ihre Komplementbindungsfähigkeit für andere Bakterien sind wir zu einem völlig negativem Ergebnis gekommen. Nur die Sera von älteren Gonorrhöen ergaben bisweilen eine Bindung für Staphylokokken, was seinen Grund darin haben dürfte, daß sich bei älteren spezifischen Katarrhen häufig eine Mischinfektion von Staphylokokken findet. Man kann wohl sagen, in *diagnostischer Beziehung* ist die *Komplementbindungsreaktion* auf *Gon*. der *WaR. ebenbürtig*, was die Prozentzahl der positiven Resultate anbelangt, ihr überlegen in bezug auf Spezifität.

Auf Grund obiger Erfahrungen sind wir *therapeutisch* zur *Autovaccinebehandlung* unserer Pat. übergegangen, wenn uns die kulturelle Züchtung der Gonokokken möglich war. Von den käuflichen Präparaten

— Arthigon, Gonargin u. a. — sind wir schon seit Jahren abgekommen, weil wir sehr häufig Versager damit erlebten. Wir verwenden nur noch, wenn uns keine Autovaccine zu Gebote steht, die in unserem Laboratorium hergestellten Mischvaccine, die wir möglichst frisch und vielstämmig bereitet anwenden. Hinweisen möchte ich noch darauf, daß eine gute Konservierung der Vaccine — Aufbewahren im Eisschrank — erforderlich ist, um ein Zerfallen der Bakterienleiber und damit Unwirksamwerden der Vaccine solange wie möglich zu verhindern. Die strikte Einhaltung obiger Kautelen gibt uns vielleicht eine Erklärung für die guten therapeutischen Resultate an unserer Klinik.

Wir haben ebenso wie *Fürst* den Erfolg unserer Vaccinetherapie durch die Bindungsreaktion verfolgt und dabei gefunden, daß mit steigenden Vaccinedosen der Komplementtiter steigt und damit auch in den meisten Fällen die Heilungstendenz, insbesondere der gon. Komplikationen Fortschritte macht. Die frische Schleimhautgonorrhöe haben wir natürlich meist auch nicht wesentlich durch diese Therapie zu beeinflussen vermocht und in diesen Fällen geben wir die Injektionen hauptsächlich nur als Prophylakticum und zur Erzeugung stärkerer lokaler Reaktionen, ein Verfahren, das sich bei unseren frischen und namentlich weiblichen Gonorrhöefällen recht bewährt hat. Es ist behauptet worden, daß nach dem Vaccinationsfieber eine negative Phase eintrete, in der der Körper den Gonokokken gegenüber schutzlos sei. Mit der Komplementbindungsreaktion haben wir eine solche negative Phase nicht konstatieren können: wir haben niemals dementsprechende Schwankungen in der Reaktion nachweisen können.

Bei unserer *Vaccinetherapie* streben wir *kräftige Allgemein-* und *Herdreaktionen* an, um durch die eingeführten spezifischen Stoffe sowohl die humoralen Abwehrkräfte, wie auch die cellulären am Entzündungsherd speziell zu heben. Wir dürfen wohl annehmen, daß man gerade durch die Autovaccine resp. polyvalente Mischvaccine in der Lage ist, die zur Antikörperbildung bereiten Stellen zur höchsten Produktion spezifischer Stoffe — Immunkörper — anzustacheln. Die Erfolge an unserem Material gaben uns recht; denn die schnellsten und komplikationslosesten Heilungen lassen sich durch die Autovaccine resp. Mischvaccinetherapie erzielen, wenn eine energische medikamentöse Lokalbehandlung mit einhergeht. Im allgemeinen hat man die Erfahrung gemacht, daß bei den Pat. mit starker seropositiver Reaktion relativ rasch therapeutische Resultate eintreten.

Nachdem passive *Immunisierungsversuche* mittels *Serum* von *Tieren*, die mit Gonokokkenvaccine vorbehandelt waren, mißglückt waren, ging *Linser* dazu über, mit den Autovaccinen refraktärer Fälle andere Menschen vorzubehandeln, um deren auf diese Weise aktiv immunisiertes Serum zur *passiven Immunisierung* der betr. Pat. zu verwenden.

Ermutigt durch gute diesbezügliche Erfahrungen bei Staphylo-, Strepto-, Pneumokokkenerkrankungen, übertrug *Linser* auch das hochwertige Immunserum von aktiv mit Autovaccinen Immunisierten. Als Beleg für die Wirksamkeit dieser Therapie bei Gonorrhöe möge folgende Krankengeschichte dienen:

20jähr. K. N. Mitte Dezember aufgenommen, Infekt. Nov. Akute Go. ant. et post., starke Prostatitis, die sich durch lokale Maßnahmen nicht beeinflussen ließ. Auch Mischvaccine und Collargolinjektionen erfolglos. Mitte Januar linksseitige Epididymitis, anfangs Februar rechtsseitige. Am 13. II. Schwellung des linken Handgelenkes. Trotz hoher Dosen Mischvaccine usw. starke Verschlechterung. Anfang März sogar Zeichen einer Endocarditis. Temperatur stark intermittierend. Puls klein und frequent. Der Pat. mit jedem Tage elender. Appetit völlig darniederliegend. Gonokokken im Blute bakteriologisch nachgewiesen. Auch nach Injektion von 300 ccm normalem Humanserum und dann noch Rekonvaleszentenserum keine Besserung. Mittlerweile war ein gesunder Mann mit den Autovaccinen des Pat. vorbehandelt. Von diesem Serum erhielt Pat. in 2 Injektionen 95 ccm, worauf ganz auffallende Besserung. Pat. entfieberte in kurzer Zeit, die Erscheinungen von seiten des Herzens schwanden, der Puls normal. Ausdrücklich vermerkt ist, daß die bis dahin immer vorhanden gewesenen Gonokokken, die sich durch keine äußere Behandlung hatten zum Verschwinden bringen lassen, nach der 2. Immunseruminjektion nicht mehr gefunden wurden und auch später nicht wieder auftraten. Pat. bald darauf geheilt entlassen.

Dieser schwere Fall von Gonokokkensepsis, dessen Heilung sicher allein der *Immunserumtherapie* zuzuschreiben ist, beweist wohl zur Genüge die Leistungsfähigkeit dieser Therapie. Einen zweiten Fall möchte ich noch erwähnen:

Student mit doppelseitiger Epididymitis. Wir hatten bei ihm außer lokalen Maßnahmen fast das ganze Rüstzeug der modernen antigonorrhoischen Therapie angewandt — ohne Erfolg. Schwellung, Schmerzhaftigkeit und Gonokokkengehalt unentwegt gleich. Erst nach 60 ccm Immunserum innerhalb weniger Tage völliger Rückgang der Entzündungserscheinungen, sowie plötzliches Verschwinden der Gonokokken, die vorher gar nicht zu beeinflussen gewesen waren. Mehrfache Nachuntersuchungen bewiesen den Dauererfolg.

Außer diesen eklatanten Erfolgen könnte ich eine Reihe von Fällen aufzählen, in denen nach den Injektionen von hochwertigem Immunserum ganz entschiedene klinische und bakteriologische Besserungen aufgetreten sind, die vielfach Pat. mit gonorrhoischen Adnexerkrankungen betreffen. Wir können aber nicht nur subjektive und objektive Besserung im Krankheitsbilde als Erfolge unserer Immunserumbehandlung buchen, sondern auch serologische Erfolge. Denn manchmal schlugen seronegative Sera in seropositive um, ohne daß andere Gründe als das einverleibte Immunserum dafür anzuführen gewesen wären. Daß wir auch einige Versager zu verzeichnen haben, will ich nicht verschweigen.

Die *Technik*, die gar nicht schwierig und umständlich, ist folgende: wir haben 2 Gruppen in therapeutischer Hinsicht zu trennen. Solche bei denen es sich um eine *allgemeine Gonorrhöe-Immunisierung* handelt

und eine solche, bei der wir den Pat. mit *Autovaccine passiv immunisieren* wollen. Im ersteren Falle nehmen wir von einem Kranken, in dessen Serum wir einen hohen Komplementtiter festgestellt haben, 200 ccm Blut ab, welches nach Erkalten scharf zentrifugiert wird. Das überstehende Serum injizieren wir nun in Dosen von 20—40 ccm p. d. meist 3 Tage hintereinander. Bei extrem schweren Fällen auch größere Mengen auf einmal und zweimalige Einspritzungen am selben Tage. Bei einem evtl. Rezidiv kann dieser Injektionsmodus wiederholt werden. Bei der passiven Autoimmunisierung gehen wir so vor, daß wir einen anderen Menschen mit den durch Züchtung gewonnenen Autovaccinen des Pat. in steigenden Dosen vorbehandeln, 8—10 Tage nach der letzten Injektion 200 ccm Blut abnehmen, das wir in der gleichen Weise wie oben verwenden. Es hat sich als vorteilhaft herausgestellt, daß man zu obigem Zwecke einen sonst gesunden und gonorrhöefreien Menschen injiziert. Einfügen möchte ich, daß wir irgendwelche Zwischenfälle, insbesondere Anaphylaxien niemals gesehen haben. Dies ist ja auch so gut wie ausgeschlossen, da wir nur humanes, also arteigenes Serum verwenden.

Nachdem wir die Immunserumtherapie bei Gonorrhoikern angewandt hatten, war es uns interessant zu erforschen, wie die *Komplementbindung völlig gonorrhöefreier Sera* auf derartige Injektionen hin sich verhält. Zu diesem Zweck haben wir 8 sicher gonorrhöefreie Leute mit den oben angeführten Mengen injiziert ohne leider zu einem völlig klaren Bilde kommen zu können. Denn 3 von diesen 8 Personen wiesen bei Nachuntersuchungen Komplementbindung kurzdauernd und geringen Grades auf, wenn nicht Eigenhemmungen im Blute, wie dies auffällig häufig war, das Bild verschleierten. Vorläufig möchten wir nur soviel sagen, daß anscheinend die Injektionen von Go.-Immunserum in kleineren Dosen auch beim Gesunden in einem Teil der Fälle eine Bildung von spezifischen Körpern anregt, die die Komplementbindungsreaktion in mehr oder weniger spezifischer Weise beeinflussen.

Im Rückblick auf das bisher Gesagte müssen wir unser Augenmerk mehr als vordem auf die *Verschiedenheit der Gonokokkenstämme* richten. Wir dürfen uns nicht mehr begnügen, das Serum des zu untersuchenden Pat. nur auf wenige Stämme zu prüfen, sondern wir müssen uns als Antigen einer frischen, möglichst vielstämmigen Mischvaccine bedienen. Auch sind deswegen die käuflichen Vaccinen den selbst hergestellten bei weitem unterlegen. Das Komplementbindungsverfahren eröffnet uns ferner noch aussichtsreiche Perspektiven für andere Erkrankungen, von denen für uns in erster Linie die rein makroskopisch nicht zu diagnostizierenden Hautaffektionen in Betracht kommen, bei denen sicherlich Staphylo- und Streptokokken eine größere Rolle spielen, als wir bis jetzt haben beweisen können. Diagnostische und therapeutische

Versuche in dieser Richtung sind an unserer Klinik im Gange. Auf die Notwendigkeit der Anwendung dieses Diagnosticums bei unklaren Gelenkaffektionen und bei gynäkologischen Komplikationen nochmals hinzuweisen, erübrigt sich wohl.

Über den therapeutischen Wert der neueren Versuche ist zu sagen, daß wir nunmehr in der Lage sind, die Versager bei den käuflichen Präparaten, bei denen wir auf die Zuverlässigkeit des Fabrikanten angewiesen sind, zu vermeiden. Wir haben die Wichtigkeit der Homologität der Gonokokkenstämme im Gebrauch der Autovaccine kennen und schätzen gelernt, denn durch sie können wir den erkrankten Organismus zur Bereitstellung der wirklich spezifischen und damit wertvollen Immunkörper zwingen. Wir sehen immer wieder, wie entzündliche gonorrhoische Tumoren sich rasch verkleinern unter einer dieser biologischen Therapien, zu der vor allem auch die passive Immunisierung zu rechnen ist. Die hierdurch ersparte Zeit ist unter den heutigen schwierigen finanziellen Verhältnissen besonders hoch zu bewerten. Für die meisten Gonorrhöefälle wird neben lokaler Behandlung die Auto- oder Mischvaccinetherapie ausreichend sein. Für die besonders resistenten Fälle steht uns in der passiven Immunisierung ein Mittel zu Gebote, das den von Schutzstoffen freien Körper aus seiner Anergie herauszureißen vermag. Die zugeführten Immunkörper vermögen oft dem erkrankten Gewebe das Übergewicht zu geben über den eingedrungenen Feind. Das Serum, dem Immunkörper einverleibt sind, wirkt nebenher noch energisch anregend auf die Produktion der spezifischen und unspezifischen Schutzkräfte, und vielleicht beeinflußt es auch die Zellimmunität.

Über Lipodystrophia progressiva sive paradoxa.

Von

G. A. Rost.

(Aus der Universitäts-Hautklinik in Freiburg i. Br.)

Mit 1 Textabbildung.

(Eingegangen am 16. April 1924.)

Auf dem 5. Schweizer Dermatologenkongreß stellte *de Buman* eine 36jährige Frau vor, bei der neben multiplen Basalzellencarcinomen eine enorme einseitige Verdickung des linken Beines vorhanden war (s. Arch. f. Dermatol. u. Syphilis **141**, 212). Ich wies damals darauf hin, daß es sich nach meiner Ansicht nicht um eine — auf entzündliche Veränderungen zurückzuführende — elephantiastische Affektion handele, daß vielmehr schon der palpatorische Befund sowie das scharfe Abschneiden der Verdickung oberhalb des Knöchels auf eine regionäre Fetthyperplasie hindeutete und daß ich bereits 2 ähnliche Fälle gesehen habe:

Eine 40jähr., ledige Frau, bei der seit Jahren eine enorme Verdickung des einen Beines aufgetreten war, ohne sonst irgendwelche Störungen oder Beschwerden (eingehendere Untersuchung leider nicht möglich), und einen 2. Fall, den ich 1920 erstmals und kürzlich nachuntersuchen konnte. 32 Jahre alte, ledige Landwirtstochter. Ein Bruder soll an Epilepsie leiden, desgleichen eine Schwester, die von Geburt blind ist. Sonstige Anamnese o. B. Im Schulalter, kurz vor der Pubertät, allmähliche Zunahme des Umfangs der Beine vom Gesäß bis zu den Knöcheln. Seit *mehreren Jahren unverändert.* Keinerlei Beschwerden, außer einiger Behinderung beim Gehen. Behandlung mit Thyreoidin erfolglos. Mittlere Körpergröße, Muskulatur und Fettpolster der oberen Körperhälfte mäßig entwickelt, aber *nicht atrophisch.* Dagegen hat das *Fettpolster der Ober- und Unterschenkel* geradezu *riesige Dimensionen.* Umfang rechts: Oberschenkelmitte 72, Knie 59, Wade 38, Knöchel 29 cm, links ca. 1 cm weniger. Die Verdickung der Beine beginnt von der Trochanterenregion an, allmählich nach abwärts die Form der Ober- und Unterschenkel verwischend. Namentlich die Konturen der Kniegelenksgegend verstrichen, besonders am rechten Knie (siehe Abbildung) beim Stehen einige verschieden tiefe Falten. Unterschenkel ziemlich faltenfrei; die, die Beine in plumpe Zylinder verwandelnden, Massen setzen sich an den Knöcheln beiderseits mit einer tiefen Falte nach Art einer „Zuavenhose“ gegen den *Fuß* ab, *der völlig normal* ist. Die Konsistenz weichelastisch, pseudofluktuierend. Haut am ganzen Körper trocken, an den Beinen etwas cyanotisch mit leichten Venektasien, ziemlich prall gespannt, nirgend Risse, Borken oder sonstige Veränderungen. An den Knochen nichts Abnormes, außer leichter X-Beinstellung. Beim Gehen reiben die Innenflächen der Oberschenkel aneinander. Gang beschwerlich, indem die Hüften

abwechselnd stark gehoben werden. *Sonst nichts Wesentliches, besonders nicht* von seiten der *inkretorischen Drüsen.* Sekundäre Geschlechtsmerkmale gut ausgebildet. Blutbefund: neutrophile Leukocytose. Hb. 85. *Neurologisch* (Prof. *Ziegler*) o. B. Deutlicher Nystagmus rotatorius.

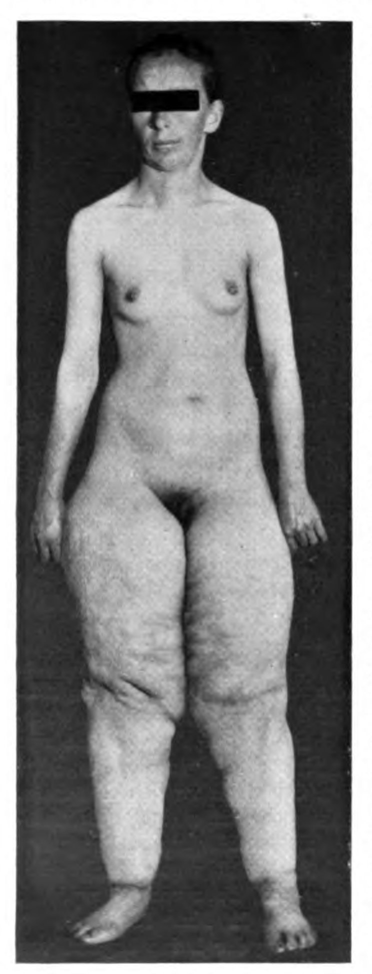


Abb. 1.

Ich habe diese Fälle zunächst, da ich in der dermatologischen Literatur nichts Ähnliches beschrieben fand, als Hypertrophia lipomatosa bzw. pseudolipomatosa oder Pseudoelephantiasis bezeichnet (s. *de Buman,* l. c. und Diss. *Elble,* Freiburg, Jan. 1923). Gelegentlich der Diskussion über einen Fall von Hemiatrophia faciei, den Dr. *Wartenberg* in der Freiburger medizinischen Gesellschaft vorstellte, machte mich Dr. *Wartenberg* darauf aufmerksam, daß diese Fälle vielleicht zu dem von *Simons* beschriebenen Bilde der Lipodystrophia progressiva gehören dürften, auch wenn sie nicht ganz mit dem ursprünglich aufgestellten Typus dieses Krankheitsbildes übereinstimmten.

Schon vor *Simons* ist das Krankheitsbild in der ausländischen Literatur erwähnt worden, so von *Barraquer* 1905, *Campbell* 1907, *Pic* und *Gardère* 1909. Letztere bezeichnen es, ähnlich wie ich, als Pseudohypertrophie. *Simons* gebührt aber zweifellos das Verdienst, als Erster (1911) das Krankheitsbild genauer studiert und beschrieben zu haben. Seitdem sind im ganzen über 30 Fälle beschrieben worden, meist in der neurologischen und pädiatrischen Literatur, von Dermatologen findet sich lediglich ein Fall von *Kuznitzky* und *Melchior,* dessen Zugehörigkeit zu diesem Krankheitsbild zwar kaum bezweifelt werden kann, der aber gewisse Abweichungen aufweist, auf die wir noch zu sprechen kommen werden.

Nach *Simons* ist das typische Bild etwa folgendes: Fast ausschließlich bei Frauen, etwa um die Pubertät, tritt ganz allmählich eine *Abmagerung* des *Fettpolsters* der Haut des *Gesichtes, Halses* und *Rumpfes bis* ungefähr *Nabelhöhe* ein, zu *gleicher* Zeit findet eine *Vermehrung* des *Fettgewebes* von der *Hüfte* oder etwas tiefer *abwärts* statt, die sehr großen Umfang annehmen kann. Der *Verlauf,* das

ist die Progredienz des Leidens, erstreckt sich über *mehrere Jahre, danach* kommt es zum *Stillstand.* Die Haut zeigt im übrigen keinerlei krankhafte Veränderungen, und auch sonst sind *nirgends* im *Organismus Störungen* oder Veränderungen nachweisbar, insbesondere auch *nicht* am *Nervensystem. Simons* hält das Leiden für ein Trophoneurose mit bestimmtem klinischen Typus, verursacht vermutlich durch eine Störung gewisser inkretorischer Drüsen. Von der Hemiatrophie unterscheidet sich das Leiden durch den regelmäßigen bilateralen Fettschwund, der immer den größten Teil des Körpers ergreift, ganz fremd ist der H. A. die mächtige lokale Vermehrung desselben Gewebes. Er möchte die „disharmonische Fettverteilung" als Degenerationszeichen auffassen, als „eine Schwester der Muskeldystrophie". Für sicher hält er einen Einfluß des Nervensystems.

Die gebotene Kürze gestattet nicht eine eingehende Analyse sämtlicher in der Literatur niedergelegten Fälle, immerhin kann doch an den Feststellungen einiger Autoren nicht ganz vorbeigegangen werden. Zunächst bietet schon die Frage der *Abgrenzung* des Krankheitsbildes gewisse Schwierigkeiten. Es ergibt sich nämlich, daß neben dem von *Simons* aufgestellten Typ, der *korrespondierend* der *Abmagerung* am *Ober*körper eine *Fettvermehrung* am *Unter*körper darbietet, ein *weiterer* Typ vorkommt, bei dem *lediglich* das letztere Symptom vorhanden ist, wo also die *Fettatrophie* der *oberen* Körperhälfte *fehlt.* Im Gegensatz zu *Simons,* welcher diese Fälle nicht als hierher gehörig ansieht, tragen alle übrigen Autoren kein Bedenken, sie hinzuzurechnen. Ja es hat sich sogar die Notwendigkeit ergeben, *noch* einen *weiteren* Typ aufzustellen, bei welchem es *lediglich* zum *Fettschwund,* und zwar vorwiegend am Oberkörper, wenn auch nicht ganz ausschließlich, kommt, wo aber jedenfalls keine Fettvermehrung auftritt. Wir wollen im folgenden diese drei Typen mit A, B und C bezeichnen. Der oben von uns genauer beschriebene Fall würde demgemäß zum Typus B zu rechnen sein. Schwierigkeiten erheben sich aber bezüglich der Zuteilung der beiden anderen Fälle, die an sich ebenfalls dem Typ B entsprechen würden, die aber ausgesprochen *halbseitig* ausgebildet sind. In der Literatur ist, wenigstens als L. d. p. ein derartiger Fall nicht beschrieben, wohl aber fand ich bei *L. R. Müller* (Die Lebensnerven, 2. Aufl., Springer, Berlin) an einer anderen Stelle einen derartigen Fall bei einem kleinen Mädchen erwähnt und als „hemiplegische Hypertrophie" bezeichnet. Da nun, wie wir noch sehen werden, bezüglich der Ätiologie durchaus keine Klarheit herrscht, diese Fälle aber, d. h. der von *Müller,* der *de Bumans* und der meinige sonst die gleichen Merkmale — von der Halbseitigkeit abgesehen — aufweisen wie die übrigen, so besteht vorläufig wenigstens kein Grund, sie nicht als hierher gehörig zu betrachten. Wir wollen sie als Typ B_2 bezeichnen.

Wenn von den ersten Autoren angenommen worden war, daß das Leiden *nur* bei *Frauen* vorkomme, so hat sich dies weiterhin nicht aufrechterhalten lassen, selbst wenn man nach *Simons* nur die Fälle des

Typ A gelten lassen wollte. Zugegeben werden muß allerdings, daß das weibliche Geschlecht *besonders stark* beteiligt ist (25 von 33 Fällen). Auch in einem anderen Punkte hat sich die ursprüngliche Annahme nicht aufrechterhalten lassen, das betrifft den Zeitpunkt des ersten Auftretens der vorherrschenden Symptome, der in die Entwicklungsjahre verlegt worden war. Wie *Klien* sehr richtig hervorhebt, ist es viel häufiger das 6. Lebensjahr etwa, und das hat, wie wir noch sehen werden, eine gewisse Bedeutung in ätiologischer Hinsicht. Ein Fall (*Trömner*) ist übrigens schon im 1. Lebensjahre aufgetreten! Auffallend ist es, daß der Typ C vorwiegend, aber nicht ausschließlich, beim männlichen Geschlecht vorzukommen scheint [♂ 6, ♀ 5 von 33 Fällen[1]]. Es würde das die Ansicht *Christiansens* stützen, welcher meint, das Leiden ahme den Zustand des Körpers der Frau nach der Menopause nach, während beim Manne im Gegensatz hierzu allgemeine Abmagerung für dieses Lebensalter nicht weniger charakteristisch sei. Damit wäre zugleich die Frage der Entstehung hypothetisch dem Gebiete der inkretorischen Störungen zugewiesen. Hypothetisch deshalb, weil bisher in keinem einzigen Falle trotz genauester Untersuchungen eine sicher feststellbare Störung einer inkretorischen Drüse gefunden worden ist. Das kann selbstverständlich daran liegen, daß die uns heute zur Verfügung stehenden Untersuchungsmethoden und Kenntnisse nicht ausreichend sind, namentlich dann, wenn es sich *nicht* um einen *völligen* Ausfall der Funktion einer oder mehrerer Drüsen (*Aninkretinose* nach *Abderhalden*), sondern um eine unzureichende oder falsch gesteuerte Funktion handelt, wofür mir die Bezeichnung *Dysinkretinose* richtiger, wenn auch nicht schöner, zu sein scheint. Daß in solchen Fällen auch die *anatomische* Untersuchung versagen kann, wird wohl kaum bestritten werden. Immerhin läßt sich aus dem einzigen mir auffindbaren obduzierten Fall, der von *Zalla* beschrieben ist, doch einiges feststellen. *Zalla* fand die *Sella* in allen Dimensionen *erweitert*, die *Hypophyse* nach hinten gedrängt und von vorn nach hinten abgeplattet. Mikroskopisch war ein *bedeutender Grad* von einfacher quantitativer *Reduktion des Drüsenlappens ohne besondere Läsion der Drüsenelemente*, die sogar die Kennzeichen einer *gesteigerten funktionellen Tätigkeit* aufwiesen, festzustellen. — Daß, dem Zuge der Zeit entsprechend, auch das *vegetative* Nervensystem in den meisten Fällen genauer geprüft und als für die Entstehung möglicherweise in Betracht kommend angesehen wurde, versteht sich ven selbst. *Einzelne* Fälle zeigen wohl auch Symptome einer *Sympathicotonie*, immerhin ist das *nicht die Regel*. Bedenkt man außerdem die enge Verknüpfung des sympathischen Systems mit dem inkretorischen, so wird man doch wieder auf dieses letztere hingelenkt.

[1] Typ A ♂ 2, ♀ 16. Typ B_1 ♂ 0, ♀ 2. Typ B_2 ♂ 0, ♀ 2. Typ B also bisher nur bei ♀ beobachtet!

Durch eine Art Indizienbeweis versucht *Klien* diese Anschauung zu stützen. Er stellt zunächst fest, daß in sehr vielen Fällen doch Erscheinungen vorhanden sind, die auf inkretorische Störungen hinweisen. Allerdings sind diese *sehr wechselnd*, beinahe in jedem Falle anders (Einzelheiten s. Orig.), immerhin läßt sich nicht leugnen, daß seiner Zusammenstellung eine gewisse Beweiskraft innewohnt. Er weist dann weiter darauf hin, daß die Dystrophia adiposogenitalis, die der L. d. p. in gewissem Sinne nahesteht, nicht nur durch Erkrankung der Hypophyse entsteht, sondern auch durch eine solche der subthalamischen vegetativen Zentren, welche unter dem Einfluß der Hypophyse arbeiten. Normalerweise wird die Fettbildung in der Haut reguliert: von Schilddrüse, Hypophyse und Keimdrüsen im Sinne der Hemmung (letztere partiell auch fördernd), und der Epiphyse i. S. der Förderung. Der *Beginn* des Leidens im bzw. um das 6. Jahr, der Zeit der physiologischen Zirbelinvolution, sowie das Auftreten der inkretorischen Störungsmerkmale im Kindesalter, was für diese Art immerhin selten sei, glaubt er zur Unterstützung seiner Ansicht heranziehen zu können. Es ist zuzugeben, daß seiner Beweisführung eine gewisse Wahrscheinlichkeit innewohnt, aber es bleiben trotzdem noch ungelöste Fragen genug. Vor allem möchte ich da auf das *regelmäßige Freibleiben* der *Füße* in den Fällen des Typus A und B hinweisen. — Daß das Leiden nach den bisherigen Beobachtungen *keinerlei erblichen* Charakter aufweist, sei schließlich der Vollständigkeit halber erwähnt. Auf die sonstigen bisher bezüglich der Entstehung aufgestellten Hypothesen einzugehen, erübrigt sich an dieser Stelle, sie lassen durchweg eine zwingende Begründung vermissen. Zur *Adipositas dolorosa* (*Dercum*) und zur *Lipomatose* bestehen offenbar *keine* Beziehungen, ebensowenig zur Elephantiasis, die auf chronische Lymphstauung zurückzuführen sein dürfte.

Auf einen Punkt sei schließlich noch hingewiesen. *Simons* hat der Affektion den Zusatz „*progressiva*" gegeben, das deckt sich nicht ganz mit den tatsächlichen Verhältnissen, denn *fortschreitend* ist das Leiden *nur* eine *gewisse* Zeit, allerdings sind das oft mehrere Jahre, aber dann tritt ein *dauernder Stillstand* ein. Mir scheint daher dieser Ausdruck den tatsächlichen Verhältnissen *nicht* recht angepaßt, ich möchte daher an seiner Stelle einen anderen setzen. Bis zur einwandfreien Klärung der Ätiologie wäre vielleicht die Bezeichnung „*paradoxa*" angebracht, im Hinblick auf das merkwürdige Verhalten des Fettgewebes, welches durch die Bezeichnung „Dystrophia" kaum hinreichend bezüglich seiner Eigenart gekennzeichnet ist.

Literatur.

Die Literatur bis 1920 siehe bei: *Klien*, Über Lipodystrophie nebst Mitteilung eines Falles. Münch. med. Wochenschr. 1921, Nr. 7, S. 206. — *Iwing*, A case of lipodistrophy. Arch. of pediatr. **38**, Nr. 11; ref. Zentralbl. f. d. ges. Neurol. u. Psychiatrie **29**, 301. — *Shmith*, Lipodystrophia progressiva. With report of a case. Bull. of

Johns Hopkins hosp. **32**, Nr. 369. — *Carran*, Lipodystrophia progressiva. Arch. latino-americ. de pediatr. **15**, Nr. 6; ref. Zentralbl. f. d. ges. Neurol. u. Psychiatrie **29**, 510. — *Janson*, Fall von Lipodystrophia progressiva. Hygiea **83**, Nr. 10; ref. Zentralbl. f. d. ges. Neurol. u. Psychiatrie **27**, 394. — *Meyer, O. B.*, Ein besonders ausgeprägter Fall von Lipodystrophie. Dtsch. Zeitschr. f. Nervenheilk. **74**. — *Kraus*, Progressive lipodystrophy. Journ. of nerv. a. ment. dis. **53**, 127; ref. Zentralbl. f. d. ges. Neurol. u. Psychiatrie **25**, 343. — *Christiansen, Viggo*, Lipodystrophie progressive chez un homme de 40 ans. Rev. neurol. **29**, Nr. 9; ref. Zentralbl. f. d. ges. Neurol. u. Psychiatrie **32**, 107. — *Trömner*, Lipodystrophie. Ärztl. Verein Hamburg, Sitzung vom 9. XII. 1922; ref. Zentralbl. f. d. ges. Neurol. u. Psychiatrie **32**, 107. — *Christiansen, Viggo*, Lipodystrophie progressive. Rev. neurol. **19**, Nr. 6; ref. Zentralbl. f. d. ges. Neurol. u. Psychiatrie **31**, 386. — *Reuben* and *Zamkin*, Cases of lipodystrophia progressiva. Arch. of pediatr. **39**, Nr. 2; ref. Zentralbl. f. d. ges. Neurol. u. Psychiatrie **30**, 109. — *Strauch*, Progressive lipodystrophy. Journ. of the Americ. med. assoc. **78**, Nr. 14; ref. Zentralbl. f. d. ges. Neurol. u. Psychiatrie **30**, 109. — *Schwenke*, Ein Fall von Lipodystrophia progressiva. Dtsch. med. Wochenschr. Nr. 9, 292. — *Boston, L. N.*, Lipodystrophia progressiva superior. New York med. journ. a. med. record **118**, Nr. 11; ref. Dermatol. Wochenschr. Nr. 10, S. 301.

Über die Unspezifizität der Antisyphilitica.

Von
Prof. Eduard Neuber.

(Aus der Klinik für Haut- und Geschlechtskrankheiten der kgl.-ung. Stefan-Tisza-Universität in Debreczen.)

(Eingegangen am 16. April 1924.)

Ich bin in früheren Arbeiten[1]) zu dem Schluß gelangt, daß das in der Syphilistherapie so viel verwendete Quecksilber ein *unspezifisches Mittel* sei und habe diese Auffassung durch Untersuchungen gestützt, die sich auf das Komplement, die komplementfixierenden Stoffe, die Agglutinine, Opsonine und das Verhalten der weißen und roten Blutkörperchen erstreckten. In diesen Arbeiten kam bereits der Gedanke einer „omnicellulären“ Wirkung des Quecksilbers („*Stimulans*“) zur Geltung.

Ich habe nun, von demselben Gedankengang ausgehend und mit der gleichen Technik, die Wirkung von Wismutpräparaten (Trepol, Neotrepol, Bismogenol, Bismoluol) auf das Verhalten der Schutzstoffe (Agglutinine, Opsonine, Komplement, weiße und rote Blutkörperchen) des mit Staphylovaccine (Mensch) und Typhusantigen (Kaninchen) immunisierten Organismus untersucht.

Zu diesem Behufe wurden einesteils venerische Kranke unserer Klinik mit Staphylovaccine, andernteils 2—$2^1/_2$ kg schwere Kaninchen mit Typhus immunisiert. Zu letzterem Zwecke entnahm ich einer 18—24stündigen, auf Agarnährboden gezüchteten Typhuskultur 1—2 Normalösen (2—4 mg), emulgierte sie in 1 ccm 0,85proz. Kochsalzlösung und injizierte sie den Tieren intravenös, in 8tägigen Intervallen, insgesamt 3mal. Einige Wochen nach der letzten Einspritzung pflegt der Immuntiter längere Zeit stationär zu bleiben (stetige Kontrolle an Kontrolltieren) und diese Zeitspanne benützte ich zur intramuskulären Injektion von Wismutpräparaten.

Bezüglich technischer Einzelheiten sei, um Wiederholungen zu vermeiden, auf meine früheren Arbeiten verwiesen.

Bei den Agglutinationsversuchen ging ich folgendermaßen vor: Eine bestimmte Menge Immunserum wird in 1 ccm 0,85proz. Kochsalzlösung gelöst und mit 1 ccm Typhusbacillenemulsion versetzt. Die Reaktion wird nach 2stündigem Aufenthalt im Brutschrank abgelesen.

[1]) *Neuber*, Beeinflußt die Quecksilberbehandlung die Schutzstoffe des Organismus? Arch. f. Dermatol. u. Syphilis **105**. 1910. — Die Beeinflussung der Phagocytose nach Darreichung einiger Antiluetica (Sublimat, Kalomel, „606“). Arch. f. Dermatol. u. Syphilis **107**. 1911. — Über die Wirkung der Wismutpräparate auf den syphilitischen Organismus. Dermatol. Wochenschr. 1924.

Von den an zahlreichen Menschen und Kaninchen angestellten Agglutinationsversuchen führe ich nur einige an, da sie mit sehr wenigen Ausnahmen alle das gleiche Ergebnis lieferten.

Aus folgenden Tabellen ist ersichtlich, daß der Agglutinintiter durch intramuskuläre Darreichung von Wismutpräparaten beeinflußt wird, und zwar begegnen wir auch hier, ähnlich wie bei den Versuchen mit Quecksilberverbindungen, einer negativen und einer positiven Phase, mit dem Unterschied, daß sich bei den Wismutpräparaten die negative Phase früher einstellt, dafür aber nur sehr kurze Zeit besteht. Nach 24,

Mit 0,2 ccm Bismoluol behandeltes Kaninchen.

Blutentnahme	Serumverdünnungen				
	1:400	1:800	1:1600	1:8200	1:6400
am 12. IV. 1923 vor Bismol.-Injektion .	+ + +	+ + +	+	—	—
„ 13. IV. 1923 nach Bism.-Inj. (3 Stdn.)	+ + +	+ (+)	—	—	—
„ 13. IV. 1923 „ „ „ (7 „)	+ + +	+ + +	+ (+)	±	—
„ 14. IV. 1923 „ „ „ (1 Tag)	+ + +	+ + +	+ (+)	±	—
„ 15. IV. 1923 „ „ „ (2 Tage)	+ + +	+ + +	+ (+)	±	—
„ 16. IV. 1923 „ „ „ (3 „)	+ + +	+ + +	+ +	±	—
„ 18. IV. 1923 „ „ „ (5 „)	+ + +	+ + +	+ (+)	±	—
„ 20. IV. 1923 „ „ „ (7 „)	+ + +	+ + +	+ (+)	±	—

Mit 0,1 ccm Bismogenol behandeltes Kaninchen.

Blutentnahme	Serumverdünnungen				
	1:400	1:800	1:1600	1:8200	1:6400
am 12. IV. 1923 vor Bismogenol-Injekt.	+ + +	+ + +	+	—	—
„ 13. IV. 1923 nach der Injekt. (3 Stdn.)	+ + +	+ (+)	—	—	—
„ 13. IV. 1923 „ „ „ (7 „)	+ + +	+ +	+ (+)	±	—
„ 14. IV. 1923 „ „ „ (1 Tag)	+ + +	+ + +	+ (+)	+	—
„ 15. IV. 1923 „ „ „ (2 Tage)	+ + +	+ + +	+ +	+	—
„ 16. IV. 1923 „ „ „ (3 „)	+ + +	+ + +	+ (+)	+	—
„ 18. IV. 1923 „ „ „ (5 „)	+ + +	+ + +	+ +	+	—
„ 20. IV. 1923 „ „ „ (7 „)	+ + +	+ + +	+ +	+	—

Mit 0,2 ccm Trepol behandeltes Kaninchen.

Blutentnahme	Serumveränderungen				
	1:800	1:1600	1:3200	1:6400	1:12300
am 12. IV. 1923 vor der Trepol-Injekt.	+ + +	+ + +	+ (+)	—	—
„ 13. IV. 1923 nach der Injekt. (3 Stdn.)	— — +	+ +	±	—	—
„ 13. IV. 1923 „ „ „ (7 „)	+ + +	+ + +	+ (+)	±	—
„ 14. IV. 1923 „ „ „ (1 Tag)	+ + +	+ + +	+ +	+	—
„ 15. IV. 1923 „ „ „ (2 Tage)	+ + +	+ + +	+ +	±	—
„ 16. IV. 1923 „ „ „ (3 „)	+ + +	+ + +	+ +	±	—
„ 18. IV. 1923 „ „ „ (5 „)	+ + +	+ + +	+ +	+	+
„ 20. IV. 1923 „ „ „ (7 „)	+ + +	+ + +	+ +	+	—

Mit 0,2 ccm Neotrepol behandeltes Kaninchen.

Blutentnahme	Serumverdünnungen				
	1:400	1:800	1:1600	1:3200	1:6400
am 11. V. 1923 vor Neotrepol-Injektion	+++	+++	+(+)	—	—
„ 12. V. 1923 nach der Inj. (3 Stdn.)	+++	+(+)	±	—	—
„ 12. V. 1923 „ „ „ (7 „)	+++	+++	++	±	±
„ 13. V. 1923 „ „ „ (1 Tag)	+++	+++	++	±	+
„ 14. V. 1923 „ „ „ (2 Tage)	+++	+++	+++	+(+)	+
„ 16. V. 1923 „ „ „ (4 „)	+++	+++	+++	+(+)	+
„ 18. V. 1923 „ „ „ (6 „)	+++	+++	+++	++	+
„ 20. V. 1923 „ „ „ (8 „)	+++	+++	+++	++	+

Mit einer Phiole Neotrepol behandelter Kranker (mit Staphylovaccine immunisiert).

Blutentnahme	Serumverdünnungen				
	1:160	1:320	1:640	1:1280	1:1560
am 29. V. 1923 vor Neotrepol	+++	+++	+	—	—
„ 29. V. 1923 nach der Injekt. (3 Stdn.)	+++	+(+)	—	—	—
„ 29. V. 1923 „ „ „ (7 „)	+++	+++	+	—	—
„ 30. V. 1923 „ „ „ (1 Tag)	+++	+++	++	+	—
„ 31. V. 1923 „ „ „ (2 Tage)	+++	+++	++	+	±
„ 1.VI. 1923 „ „ „ (3 „)	+++	+++	+(+)	±	—
„ 3.VI. 1923 „ „ „ (5 „)	+++	+++	+(+)	±	—
„ 5.VI. 1923 „ „ „ (7 „)	+++	+++	+(+)	+(+)	±

spätesten 48 Stunden übersteigt der Agglutinationstiter bereits den normalen und zeigt vom 7. bis zum 20. Tage die höchsten Werte. In der Tabelle sind wegen Raummangels die Titerschwankungen nur bis zum 7. Tage dargestellt, da die Agglutinine nach dem 7. Tage keine Zunahme mehr zeigen. Drei Wochen nach der Injektion nähert sich der Agglutinationstiter wieder den ursprünglichen Werten, sinkt aber nicht mehr unter diese; d. h. der positiven Phase folgt keine negative. In der Wirkung auf die Agglutininproduktion konnte ich zwischen Bismogenol, Bismoluol, Trepol und Neotrepol keine Unterschiede bemerken, es scheint bei allem das metallische Wismut das Maßgebende und Charakteristische zu sein, wenn auch die 4 Präparate verschiedene Mengen metallischen Wismuts enthalten.

Bei den Phagocytoseversuchen mit denselben Präparaten bediente ich mich der Technik, die ich seinerzeit bei analogen Versuchen mit Quecksilber-Arsenpräparaten im Pariser Pasteurinstitut angewandt hatte[1]).

Wie dort bediente ich mich der Wrightschen Methode zur Bestimmung des opsonischen Index gegenüber Staphylokokken, wobei 100—150 Leukocyten in einem Präparate gezählt wurden. Bezüglich technischer Details sei auf die erwähnte Arbeit verwiesen.

[1]) Influence exerceé par quelques produits antisyphilitiques (Sublimé, Calomel, „606", sur la phagocytose. Ann. de dermatol. et de syphiligr. 1911).

Von zahlreichen derartigen Versuchen möchte ich hier nur einige anführen, welche bezüglich des Verhaltens des opsonischen Index die am häufigsten vorkommenden Mitteltypen repräsentieren. In der nachstehenden Tabelle sind 8 Wismutkaninchen angeführt, von denen 2 Bismoluol, 2 Bismogenol, 2 Trepol, 2 Neotrepol in Dosen von 0,1 bzw. 0,2 erhielten. Vor der Injektion bestimmte ich den opsonischen Index bei dem zu behandelnden und bei einem Kontrolltier; nach der Injektion wurde in bestimmten Zeiträumen das Verhalten des Index geprüft.

Blutentnahme	Opsonischer Index							
	mit 0,2 ccm geimpftes Kaninchen Bismoluol	0,1 ccm Bismoluol	0,2 ccm Bismogenol	0,1 ccm Bismogenol	0,2 ccm Trepol	0,1 ccm Trepol	0,2 ccm Neotrepol	0,1 ccm Neotrepol
am 12. VI. 1923. 8 Uhr vorm. unmittelbar vor der Injektion	1·2	1·8	1·8	1·8	1·7	1·2	1·1	1·0
am 12. VI. 1923. 11 Uhr vorm. 3 Stdn. nach der Injektion	0·8	1·0	1·2	1·2	1·0	0·7	0·6	0·6
am 12. VI. 1923. 3 Uhr nachm. 7 Stdn. nach der Injektion	1·1	1·8	1·7	1·7	1·6	1·2	1·1	1·1
am 13. VI. 1923. 8 Uhr vorm. 1 Tag nach der Injektion	1·3	1·9	1·8	1·9	1·4	1·3	1·1	1·1
am 14. VI. 1923. 8 Uhr vorm. 2 Tage nach der Injektion	1·2	1·9	1·8	1·9	1·6	1·3	1·1	1·1
am 15. VI. 1923. 8 Uhr vorm. 3 Tage nach der Injektion	1·3	1·9	1·7	2·0	1·6	1·3	1·2	1·2
am 17. VI. 1923. 8 Uhr vorm. 5 Tage nach der Injektion	1·3	1·9	1·8	1·9	1·7	1·2	1·1	1·1
am 19. VI. 1923. 8 Uhr vorm. 7 Tage nach der Injektion	1·2	1·8	1·8	1·8	1·7	1·3	1·0	1·2

Im allgemeinen fanden sich	Steigen des Index	Sinken des Index	Unveränderte Werte
nach 0,2 ccm Bismoluol in . . .	3 Fällen	2 Fällen	2 Fällen
„ 0,1 ccm Bismoluol in . . .	4 „	1 Fall	2 „
„ 0,2 ccm Bismogenol in . . .	2 „	3 „	2 „
„ 0,1 ccm Bismogenol in . . .	4 „	2 „	1 Fall
„ 0,2 ccm Trepol in	0 „	5 „	2 Fällen
„ 0,1 ccm Trepol in	4 „	2 „	1 Fall
„ 0,2 ccm Neotrepol in . . .	1 Fall	2 „	4 Fällen
„ 0,1 ccm Neotrepol in . . .	6 Fällen	1 Fall	0 „

Aus diesen Versuchen geht hervor, daß die genannten Wismutpräparate die Phagocytose und somit auch den opsonischen Index ausgesprochen beeinflussen. In die Tabellen reihte ich nur jene Wismutdosen ein, mit welchen die größten Opsoninausschläge erzielt werden konnten, kleinere und größere als die genannten Dosen vermochten

den opsonischen Index kaum oder überhaupt nicht zu heben. Die besten Resultate ergab diesbezüglich die Dosis von 0,1. Ein nennenswerter Unterschied zwischen den einzelnen Präparaten war nicht zu konstatieren.

Die Schwankungen des opsonischen Index nach Wismutpräparaten gleichen sehr denen nach Arsen und Quecksilber, mit dem Unterschied, daß nach Wismut die negative Phase rascher eintritt, kürzere Zeit währt und die Schwankungen viel geringer sind.

Phagocyten und Agglutinintiter zeigen nach Wismutinjektionen ein analoges Verhalten. *Die Wismuttherapie fördert also, dem Arsen und Quecksilber gleich, die Produktion der Schutzstoffe des Organismus* (Agglutinine, Opsonine) *und hebt dadurch dessen natürliche Widerstandskraft.*

Hier wäre auch auf die verschiedentlich beobachtete Heilung von nichtluetischen Erkrankungen, und zwar auch von solchen, bei welchen Spirochäten als Erreger nicht in Betracht kommen, durch Allgemeinbehandlung mit Hg, Bi oder As hingewiesen.

So sei an die Wirkung des intern verabreichten Hg auf Warzen und spitze Kondylome erinnert (*White, Jadassohn, Ziegler*), an die vielfache Verwendung der Quecksilberkur in der Augenheilkunde, z. B. bei sympathischer Ophthalmie (*Peters, Schirmer, Krause, Hirschberg* u. a.), Iritis plastica (*Goldzieher* u. a.), retrobulbärer Neuritis (*Scholtz* u. a.), Panophthalmie (*Schirmer* u. a.), in der Nervenheilkunde (*Oppenheim*, Pseudotumor cerebri; *Nonne*, Meningitis serosa; *Gernert*, Polyomyelitis; *Strümpell*, Bulbärparalyse). Auch Salvarsan wird bei sympathischer Ophthalmie, namentlich prophylaktisch, vielfach empfohlen (*Siegrist, Waldeck, Chaillon* u. a.), und die ausgedehnte Anwendung des Arsens in der Dermatologie, inneren Medizin und Nervenheilkunde ist ja allgemein bekannt.

Auf die Erklärung der Wirkungsweise der Antiluetica werde ich später noch zu sprechen kommen, hier möchte ich nur hervorheben, daß in der Literatur sich auch heute noch Angaben finden, welche der Quecksilberbehandlung nur symptomatischen Wert zusprechen. M. E. ist diese Ansicht vollkommen haltlos, denn das Quecksilber heilt nicht allein die Symptome, führt nicht nur die Sero- und Liquorreaktionen in die negative Phase über, sondern es schützt den Organismus — bei genügender Behandlung — vor Rezidiven. Gegen eine ausschließlich symptomatische Wirkung ist der einleuchtendste Beweis der, daß eine an sekundärer Syphilis leidende mit objektiven Erscheinungen behaftete Mutter unter Quecksilberwirkung ein gesundes Kind gebären kann.

Das Quecksilber als Resorbens bringt die syphilitischen Infiltrate und Granulationen zum Verschwinden, und es erscheint sehr wahrscheinlich, daß mit der Involution der Erscheinungen auch die Spirochäten in diesen zugrunde gehen. Ich halte das Gleichnis für zutreffend: *Bricht das Haus zusammen, so erschlägt es auch seine Insassen.* Es ist leicht mikroskopisch zu verfolgen, wie während der Resorption syphilitischer

Erscheinungen, besonders aber nachher (z. B. auch nach Jodwirkung, obwohl dem Jod niemand spirochätozide Wirkungen zuerkennt), die Spirochäten verschwinden. Nach der Resorption tritt an Stelle der syphilitischen Erscheinungen ein normales, atrophisches oder Narbengewebe, und in keinem von diesen kann die Spirochäte sich erhalten. Die eventuell zurückgebliebenen Spirochäten können Rezidive an diesen Stellen kaum mehr verursachen, denn die während oder nach der Resorption sich einstellende lokale Immunität schützt den Organismus davor.

Die desinfizierende Wirkung der Antisyphilitica in vitro wurde von verschiedenen Autoren untersucht (*Siebert*, *Uhlenhut* und *Mulzer*, *Lipschütz* u. a.). Ich selbst habe bereits 1910 den Einfluß von Sublimat- und Salvarsanlösungen auf die Beweglichkeit von Spirochäten im Dunkelfeld untersucht und konnte die abtötende Dosis für Sublimat mit 1: 500—1: 200, für Altsalvarsan mit 1: 1000—1: 500 bestimmen. Zuweilen behielten die Spirochäten aber auch noch in einer Salvarsanlösung von 1: 100 ihre Beweglichkeit (salvarsanfeste Stämme ?). Meine Untersuchungen der bactericiden Wirkung von Wismutpräparaten gegenüber verschiedenen Staphylokokkenstämmen ergaben in Übereinstimmung mit *Levaditi* und *Nicolau*, *Fränkel* und *Giemsa* eine sehr geringe Desinfektionskraft. Auch die spirochätizide Wirkung der verschiedenen Jodverbindungen zeigte sich in vitro sehr gering und unsicher.

So unterliegt es keinem Zweifel, daß die heute gebräuchlichen Antisyphilitica keinesfalls durch ihre *desinfizierende* Wirkung die Spirochäten abtöten, und wenn auch in vitro durch Zufügung von Organemulsionen, Extrakten, Blut oder Serum die Wirkung gesteigert werden kann, so ist doch bei der großen Verdünnung im Organismus eine desinfizierende Wirkung kaum anzunehmen.

Der Organismus antwortet auf die parenterale Verabreichung sowohl von Antisyphiliticis als von unspezifischen Stoffen mit den verschiedenartigsten Reaktionen. Ja, die Reaktion kann sogar bei ein und demselben Organismus nach gleichen Dosen des gleichen Stoffes verschieden ausfallen, je nach der Form, in welcher dieser Stoff verabreicht wurde; außerdem dürfen Erkrankungstyp, momentaner Zustand des Patienten, Konstitution, Geschlecht, Alter usw. nicht außer acht gelassen werden. Es ist also der Vergleich von Reaktionen, die durch verschiedene Stoffe ausgelöst werden, zweifellos mit gewissen Schwierigkeiten verbunden, und es können daher auch die Reaktionen nach Antisyphiliticis und nach unspezifischen Stoffen nur auf Grund essentieller, stets vorhandener Erscheinungen verglichen werden. Beide können Temperatursteigerungen und Schüttelfrost hervorrufen, den Puls und den Blutdruck, die Drüsenfunktion, die Menses, das Körpergewicht, die Diurese beein-

flussen, Kopfschmerzen, Erbrechen, neurasthenische Beschwerden, Herpes, Urticaria, Albuminurie verursachen. Ein ausführlicher Vergleich zwischen den Reaktionen beider Gruppen möchte uns zu weit führen, kleinere Abweichungen einzelner Symptome oder Symptomgruppen sind belanglos, für um so bedeutsamer halte ich es aber, daß die angeführten Symptome sowohl nach Verabreichung von Antisyphiliticis als auch von unspezifischen Stoffen häufig vorkommen.

In Hinsicht des zahlenmäßigen Verhaltens der weißen Blutkörperchen, besonders der Phagocyten bzw. ihrer phagocytären Fähigkeit, konnte ich wieder große Ähnlichkeit zwischen Wirkungen der Antisyphilitica und unspezifischen Stoffen feststellen.

Parallel mit meinen Untersuchungen über den Einfluß der Antisyphilitica auf die Antikörperbildung habe ich auch die Wirkung der Antisyphilitica auf die Leukocytose untersucht und gefunden, daß sich z. B. nach entsprechenden Dosen von Hg. atoxylic., salicylic. oder Sublimat in 2—3 Tagen eine sehr starke Leukocytose einstellt, die binnen 7—10 Tagen ihren Höhepunkt erreicht, um gegen Ende der Kur wieder auf hochnormale Werte zu sinken. Auch bei Arsen (Salvarsan) und Wismut stellt sich nach 1—2 Injektionen eine starke Leukocytose ein. Auch die Zahl der Eosinophilen war zu Beginn der Kur gesteigert (bis 18%). Meine Versuche ergaben ferner, daß alle drei Antiluetica bei entsprechender Dosierung auch die phagocytäre Fähigkeit in hohem Maße steigern, insofern auch eine Erhöhung des opsonischen Index fast in jedem Falle nachweisbar war. Der Hämoglobingehalt und die Zahl der roten Blutkörperchen nehmen nach den ersten Injektionen ab, steigen aber nach den späteren wieder zur Norm.

Die Wirkung der Antisyphilitica auf die Leukocytose deckt sich also ebenso wie die bereits erwähnte Wirkung auf die Produktion von Antikörpern völlig mit den Wirkungen parenteral zugeführter unspezifischer Stoffe, auf deren Literatur hier nicht näher eingegangen werden soll.

Zu erwähnen wäre nur noch, daß bei Überdosierung von Antisyphiliticis die Antikörperproduktion, wie meine Versuche ergeben haben, unter die Norm sinkt, eine Erscheinung, die auch bei Proteinen und anderen unspezifischen Stoffen klinisch wie biologisch nachweisbar war. Das Arndt-Schultzesche Gesetz besteht also auch hier zu Recht.

Zwischen der Darreichung per os, percutan oder intravenös bestehen nur quantitative Wirkungsdifferenzen, keine qualitativen. Bei percutaner Anwendung baut der durch das betreffende Arzneimittel bedingte Hautreiz bzw. die Hautentzündung und Hautmassage Gewebseiweiß ab, so daß auch hier eine parenterale Wirkung zustande kommt. In dieser Hinsicht sind die Versuche *Hübners*, der die Salvarsanbehandlung durch percutane Sapo viridis-Schmierkur erfolgreich unterstützte, von Interesse. *Hesse* konnte durch Licht, *Bruck*, *Kaz-*

nelson und *Lorant* durch Röntgenbestrahlung Hautentzündung und Immunkörperüberproduktion hervorrufen. Es wäre ja auch im Sinne *E. Hoffmanns* (Esophylaxie), daß die percutane Behandlung die Mobilisierung der im Hautorgan schlummernden Schutzstoffe vermittelt. Bei der oralen Darreichung ist die Entscheidung schwierig, ob die Entzündung der Magen-Darmschleimhaut zu dem erhaltenen Heileffekt beiträgt oder ob der resorbierte Stoff die zur Schutzstoffproduktion berufenen Zellen, eventuell Zellkomplexe (Entzündungsherd usw.), unmittelbar reizt. *Bier* hält es ja nicht für ausgeschlossen, daß intravenös gespritzte Stoffe auch im Blut eine Entzündung verursachen und die roten Blutkörperchen zu einer veränderten oder gesteigerten Atmungstätigkeit reizen.

Die Dosierung der unspezifischen Stoffe geschieht auch heute noch ganz empirisch. Die Wahl der Dosis sowie der Intervalle zwischen den einzelnen Injektionen hängt ganz vom subjektiven Gefühl des Arztes ab, und so gehört es nicht zu den Seltenheiten, daß anstatt einer Zellstimulierung (Aktivierung) eine Zellähmung erfolgt. Eine diesbezüglich ausgearbeitete Methodik würde in der unspezifischen Therapie mit Freuden begrüßt werden. Gegenwärtig sind an meiner Klinik solche Versuche (Dr. *Röhlich*) im Gange. Wir beobachten die Wirkungen der parenteral zugeführten Stoffe (Milch, Casein, Terpentinöl) auf die Schutzstoffe des Organismus und verabfolgen die Injektionen stets auf der Höhe der positiven Phase und nie in der negativen. Wir vergleichen dann die klinische Besserung und das Verhalten der Schutzstoffe der nach dieser Methode behandelten Kranken mit denen der üblich behandelten (parenterale Injektionen 3—5tägig) und wählen zu diesem Zwecke möglichst gleichaltrige Individuen. Unsere Versuche sind noch nicht abgeschlossen, sind aber erfolgversprechend.

Wie bei den unspezifischen Stoffen ist auch bei den Antisyphiliticis die leistungssteigernde Wirkung nicht unbegrenzt, sondern man kommt mit wachsenden Dosen zu einem Stadium, wo sie nicht mehr reizend, sondern indifferent oder gar lähmend wirken. Der proteinogenen Kachexie (nach sehr hohen und in unzweckmäßigen Intervallen verabreichten Eiweißstoffen) ist jener Zustand sehr ähnlich, welcher nach Überdosierung besonders von Quecksilber, zu entstehen pflegt.

Unvergeßlich bleibt mir diesbezüglich jenes an primärer Syphilis leidende rumänische Ehepaar, mit welchem wir uns an der Klinik nicht verständigen konnten und das, statt zweier Monate, 2 Jahre lang eine Quecksilberschmierkur machte. Die 2 Jahre hatten sie als Hirten in den Bergen verbracht und kamen dann in schwer kachektischem Zustand, mit mächtigen tertiären Erscheinungen (2 Jahre nach dem Primäraffekt!) wieder. Sie hatten ungefähr 600 mal 3 gr graue Salbe geschmiert. War auch in diesem Falle die Einzeldosis nicht groß, ihre dauernde Anwendung (kumulative Wirkung) lähmte die betreffenden Zellkomplexe und beschleunigte die Progression der Erkrankung.

Die Wirkung parenteral verabreichter Proteinkörper wurde damit erklärt, daß die Abbauprodukte des dem Organismus zugeführten artfremden Eiweißes sämtliche Körperzellen reizen (omnicelluläre Protoplasmaaktivierung, *Weichardt*). Als sich aber herausstellte, daß außer den Proteinkörpern auch Öle, Phenole, Kolloide und andere Stoffe die gleiche Wirkung entfalten, da wurden für deren Wirkung die Abbauprodukte des normalen Körpereiweißes verantwortlich gemacht. Nach *Bier* sollen die im Organismus befindlichen Entzündungsherde die Rolle der Lymphdrüsen, Milz, des Knochenmarks übernehmen, d. h. die in die Blutbahn gelangten Stoffe an sich reißen und fixieren. Die Zellen des Entzündungsherdes wären also nicht nur empfänglicher gegen Reize, sondern sie würden auch größere Mengen der in den Organismus gelangten Stoffe (Proteine) oder Arzneimittel verankern und dadurch den Entzündungsherd einer gesteigerten Stoff- oder Arzneiwirkung teilhaft werden lassen. *Biondi* und *Jakoby*, *Löb* und *Michaud* bewiesen, daß gewisse Arzneimittel (Salicylsäure und Jod) von den verschiedenen Organen sehr verschieden fixiert werden, in gesteigertem Maße aber jedenfalls von entzündlichen Herden im Organismus. Wenn wir beweisen könnten, daß die erkrankten Herde des syphilitischen Organismus die Antisyphilitica in ähnlicher Weise fixieren, so wären wir dem Verständnis ihrer Wirkung um vieles näher. Denn wenn auch die im kranken Herde akkumulierten Quecksilber-, Arsen- und Wismutverbindungen wegen ihrer immer noch zu geringen Konzentration die Spirochäten nicht abzutöten vermögen, so erscheint doch bei der intensiveren Reizbarkeit der kranken Herde eine mächtigere Schutzstoff-Überproduktion plausibel. Diese Schutzstoffe würden, in die Blutbahn gestoßen, auf die anderen ruhenden Zellen des Organismus als Reiz, als *Stimulans*, wirken.

Auch der Umstand, daß sehr kleine Dosen von Antisyphiliticis im gesunden Organismus keine oder wenigstens keine wahrnehmbaren Reaktionen auslösen, der mit objektiven Erscheinungen behaftete Organismus aber oft schon auf ganz kleine Quecksilber-, Arsen-, Wismutdosen mit einer Herdreaktion (Jarisch-Herxheimer-Reaktion) antworten kann, beweist, daß die kranken Zellen eine gesteigerte Reizbarkeit aufweisen.

Wir machen gegenwärtig an meiner Klinik in syphilitischen Erscheinungen — hauptsächlich breiten Kondylomen — quantitative Quecksilberbestimmungen nach Sublimatinjektionen und vergleichen die erhaltenen Hg-Mengen mit denen von gleichgroßen, aber keine objektiven Erscheinungen zeigenden Hautstücken desselben Kranken, ähnlich den Salicylsäure- und Jodversuchen *Biondis* und *Jakobys*, *Löb* und *Michauds*. Von diesen Versuchen erwarten wir die Beantwortung der Frage, ob die syphilitischen Herde größere Mengen Quecksilber

fixieren als die gesunden. Die Versuche sind noch im Gange, nach ihrem Abschlusse wird über sie berichtet werden.

Zusammenfassung.

Aus dem hier und in meinen früheren Arbeiten Gesagten geht hervor, daß zwischen den Wirkungen der unspezifischen Stoffe und der Antisyphilitica große Ähnlichkeiten bestehen. In entsprechender Dosis und Konzentration erzeugen beide Gruppen Reaktionen des Organismus, durch welche dieselben umgestimmt und seine Widerstandsfähigkeit gehoben wird.

Auch bei nichtvenerischen Erkrankungen können die gebräuchlichen Antisyphilitica, vor allem das Quecksilber, in Form einer allgemeinen Kur mit Erfolg angewandt werden. Hauptsächlich in der Augen- und Nervenheilkunde werden Quecksilber und Arsen zur Bekämpfung nichtvenerischer, ja meist nicht einmal infektiöser Krankheiten benützt.

Die Wirkungen der Antisyphilitica auf die Spirochäten „in vitro" können die klinisch sehr gut bewährten Heilerfolge nicht erklären, so daß die Möglichkeit ihrer desinfizierenden Wirkung „in vivo" fallen gelassen werden muß.

Eine durch Antisyphilitica ausgelöste katalytische Wirkung in vivo kann ich weder verneinen noch beweisen, bei den in vitro angestellten Seroreaktionen konnte ich eine solche katalytische Wirkung nicht nachweisen.

In der Dosierung von Antisyphilitica und unspezifischen Stoffen sind die gleichen Prinzipien gültig, kleinere Dosen heilen, größere lähmen (Arndt-Schultzsches biologisches Gesetz). Demnach ist die richtige Wahl der Arzneidosis sowohl in der „unspezifischen" als auch in der antisyphilitischen Therapie sehr wichtig und nicht immer leicht. Das *Klein* oder *Groß* sind in dieser Frage ganz relative Begriffe, die Dosisgröße hängt vor allem vom Zustand der zu beeinflussenden Zellen oder Zellkomplexe ab. Die Dosisgröße muß so gewählt werden, daß die größte Leistungssteigerung erzielt wird. Die Dosierung der Antisyphilitica und der unspezifischen Stoffe geschieht bisher eigentlich auf empirischer Grundlage; der Kranke erhält jene Dosen, welche das klinische Bild am günstigsten beeinflussen.

Sowohl die unspezifischen Stoffe wie auch die Antisyphilitica lösen Herdreaktionen aus (Jarisch-Herxheimersche Reaktion). Es bleibt vorläufig eine offene Frage, in welchem Maße die Antisyphilitica in den kranken Partien fixiert werden und welche Reaktionen sie dort auszulösen vermögen. Diesbezügliche Versuche sind an meiner Klinik im Gange.

(Aus der Dermatologischen Klinik der Universität Breslau [Direktor: Geh. Rat Prof. Dr. *Jadassohn*].)

Experimentelle Untersuchungen über Strahlenempfindlichkeit bei Xeroderma pigmentosum.

Von

Priv.-Doz. Dr. **Hans Martenstein,**
Ass.-Arzt der Klinik.

(Eingegangen am 16. April 1924.)

Wie aus der Zusammenstellung *W. Hausmanns* und aus der Arbeit *St. Rothmans* hervorgeht, sind eingehende experimentelle Untersuchungen, die zur Bestätigung der durch die klinischen Erfahrungen gewonnenen Annahme eines ursächlichen Zusammenhanges zwischen Licht und Xeroderma pigmentosum (X. p.) unbedingt erforderlich sind, sehr spärlich vorgenommen worden. Wie aber schon *Rothman* bemerkt, büßen die Versuchsergebnisse von *Löw* und *Hahn* und *Weik* dadurch an Wert ein, daß *Löw* nichts von Kontrollversuchen an Normalen erwähnt, und daß *Hahn* und *Weik* die Kontrollbestrahlungen nicht an korrespondierenden Stellen vorgenommen haben. *Rothmans* Untersuchungen führten zu folgenden Ergebnissen: Keine *Steigerung* der physiologischen Reaktionserscheinungen durch Einzelbestrahlungen mit Quecksilberquarzlicht. Dagegen Reaktionsablauf insofern abnorm, als die *Rückbildung* der Lichtentzündung *stark verzögert ist* und auf dem Höhepunkt der Reaktion *Teleangiektasien* auftreten. Überempfindlichkeit gegen *sichtbare Strahlen, gegen Wärmestrahlen* und *Röntgenstrahlen nicht* nachzuweisen. Auf Grund des Auftretens von Teleangiektasien nimmt *Rothman* eine herabgesetzte Widerstandskraft der Gefäße an; doch hat er Bedenken, diese Erscheinung ohne weiteres mit der Konstitution in Zusammenhang zu bringen. Denn nur in einer verschwindend geringen Anzahl der in der Literatur beschriebenen Fälle sind, wie in seinem Fall, Teleangiektasien beobachtet worden, und außerdem bekam seine Patientin während einer Schwangerschaft zahlreiche Teleangiektasien an Brüsten und Unterleib.

Ich habe in letzter Zeit ausgedehnte vergleichende Untersuchungen über die Strahlenempfindlichkeit der Haut bei einem X. p. ausgeführt. Die Prüfung wurde vorgenommen gegenüber *ultravioletten, sichtbaren und Wärmestrahlen, ungefilterten* und *gefilterten Röntgen-* und *a-Strahlen.*

Meine Pat. ist die ältere der beiden Schwestern, auf die sich die Arbeit von *Hahn* und *Weik* (1907, *Breslauer* Klinik) bezieht, jetzt 26 Jahre alt (die jüngere, ebenfalls noch lebend, 24 Jahre). Wie bekannt, erreichen X.-p.-Pat. nur ausnahmsweise

ein solches Alter. Dabei hatte meine Pat. schon 1907 warzenförmige Tumoren. 1913 und 1914 wurde bei ihr je ein Epitheliom der Wange und der Nase in der *Chirurgischen Universitätsklinik Breslau* operativ entfernt. Auch jetzt ein *Basalzellen-Epitheliom an der Nase* (Demonstration Med. Sektion der Schles. Ges. f. vaterl. Kultur durch *Max Jessner*, 14. XII. 1923). Die Ausdehnung des X. p. gegen früher nur unwesentlich an den vorderen Halspartien zugenommen.

Protokolle (verkürzt).

1. Überempfindlichkeit gegen ultraviolette Strahlen.

Bei allen folgenden Versuchen bestrahlt:

1. *Xerodermatische Haut* des X. p. 2. *Unveränderte Haut* des X. p. 3. Zur *Kontrolle* Pat., bei denen ein normaler Reaktionslauf angenommen werden konnte. Selbstverständlich wurden die Kontrollversuche genau in der gleichen Weise und an korrespondierenden Stellen und an gleichgeschlechtlichen und etwa gleichaltrigen Pat. angestellt.

a) *Bachsche künstliche Höhensonne* (für Gleichstrom, 220 Volt Netzspannung, 2,5 Ampère. Brenner mit mittlerer Brennstundendauer). Brenner-Hautabstand 30 cm. Bestrahlungsdauer 10 Min. Abdeckung der nichtbestrahlten Teile mit schwarzem Papier und Kompressen. Lokalisation: 1. Nacken rechts, 2. und 3. Rücken rechts oben.

Ergebnisse. Sofort nach der Bestrahlung bei 1., 2., 3. keine Reaktion. — 5 *Stunden nach* der Bestrahlung an 1., 2., 3. Erythem, am stärksten bei der Kontrolle, am schwächsten an der unveränderten X.-p.-Haut. Nur an einem Teil der letztgenannten stärkere Rötung; durch Zufall war ein Teil einer der einzelnen am Rücken der Pat. bestehenden leichten Pigmentierungen in das Bestrahlungsfeld geraten; die verstärkte Reaktion entspricht genau diesem Teil. Diese sind nach Lokalisation und Form unzweifelhaft Folgen der vor langen Jahren gemachten Bestrahlungsversuche. — Nach *1 Tage* Reaktion bei 1. am stärksten, bei 2. am schwächsten, abgesehen von der alten Pigmentstelle innerhalb der Reaktionszone. Diese zeigt eine der xerodermatischen Haut an Stärke entsprechende Reaktion. — Nach *2 Tagen* bei 1. eine gegen den Vortag noch verstärkte Reaktion, Beginn der Bildung kleiner Bläschen, die aber an dem etwas in die unveränderte X.-p.-Haut übergreifenden Teil des Bestrahlungsfeldes nicht vorhanden sind. Bei 2. Reaktion stärker geworden, die Pigmentstelle in ihr ist als deutlich über das Hautniveau ragend zu fühlen. Bei 3. Abklingen der Reaktion, diese von allen 3 die schwächste. — Nach *3 Tagen*: 1. Reaktionsstärke wie am Vortage. Blasenbildung stärker, jetzt auch im Randteil. 2. Reaktion jetzt ebenso stark wie bei 1., Pigmentstelle zahlreiche kleine Bläschen. 3. schwache Reaktion. Beginn der Pigmentbildung. — Nach *4 Tagen*: 1. Blasenbildung scheint sich besonders auf die pigmentierten Flecken zu beschränken (festgestellt durch Lupe und Abheben der Decken mit der Lanzette). 2. Pigmentstelle eine große Blase. 3. Hellbraun. — Nach *6 Tagen*: 1. Krustenbildung. 2. Beginn der Pigmentbildung. 3. Pigmentierung schwächer. — Nach *7 Tagen*: 1. Schälung. 2. Stärkere Pigmentbildung. 3. Pigment fast verschwunden. — Nach *10 Tagen*: 1. und 2. unverändert. 3. Pigmentierung vollkommen geschwunden. — Nach *12 Tagen*: 1. Schälung beendet, Haut hellrot, von den früheren Pigmentflecken fast nichts mehr zu sehen. 2. Pigmentierung. Stelle der Blasenbildung in Schälung begriffen. 3. —. — Nach *15 Tagen*: 1. Blaßrot, glatt. 2. Alte Pigmentstelle hellrot, sonst unverändert. 3. —. — Nach *17 Tagen*: 1. Randteil zeigt Pigmentierung. 2. Unverändert. — Nach *35 Tagen*: 1. Wie vorher. 2. Pigmentierung unverändert, alte Pigmentstelle: blaßrot mit einzelnen kleinen Pigmentflecken. — Nach *43 Tagen*: 1. Weißlich mit neuen disseminierten Pigmentflecken. Rand pigmentiert. 2. Pigmentierung unverändert, alte Pigmentstelle: weißbraun mit Pigmentflecken. — Nach *53 Tagen:* Befund bei 1. und 2. wie nach 43 Tagen.

b) *Kromayer-Quarzlampe* (Hanau) (Gleichstrom, Netzspannung 220 Volt, Lampenspannung 130 Volt, 2,7 Ampere. Lampe von mittlerer Brennstundenzahl). *Kompressionsbestrahlung ohne Filter, Dauer* $^1/_2$ *Min.* Bestrahlung bei 1. Nacken links, bei 2. Rücken links oben, bei 3. ebenso.

Ergebnisse. Sofort nach der Bestrahlung nirgends Reaktion. — Nach *5 Stunden* 1. schwaches Erythem. 2. Erythem weniger deutlich. 3. schwaches Erythem. — Nach *1 Tag*: 1. und 2. mittelstarkes Erythem, bei 3. Erythem gegen Vortag abgeschwächt. — Nach *2 Tagen*: 1. Bläschenbildung an Pigmentflecken. 2. Blase. 3. wie am Vortag. — Nach *3 Tagen*: 1. und 2. unverändert. 3. Beginn der Pigmentbildung. — Nach *5 Tagen*: 1. Bläschen eintrocknend, übrige Reaktionen unverändert. — Nach *6 Tagen*: 1. Beginn der Schälung. 2. Erosion. 3. Pigment fast verschwunden. — Nach *7 Tagen*: Alles unverändert, nur bei 3. ist nichts mehr von einer Reaktion zu sehen. — Nach *8 Tagen*: 2. Schorfbildung. — Nach *10 Tagen*: 1. hellrot glatt, an den vorher schon pigmentiert gewesenen Stellen wieder Pigmentflecken. — Nach *15 Tagen*: 1. wie vorher. 2. Zentrum hellrot, sonst Schuppung. — Nach *17 Tagen*: 1. weißlichrot, Randzone dunkler als umgebende X.-p.-Haut. 2. Beginn der Pigmentierung. — Nach *21 Tagen*: 1. wie vor der Bestrahlung. 2. Zentrum hellrot, Rand braun. — Nach *53 Tagen*: Derselbe Befund.

Derselbe Versuch, *Bestrahlungsdauer* nur $^1/_4$ *Min.*: 1. rechter Oberarm lateral 2. rechter Oberarm medial. 3. rechter Oberarm lateral und medial. — *Sofort* nach der Bestrahlung nirgends Reaktion. — Nach *5 Stunden*: 1. keine Reaktion. 2. schwaches Erythem. 3. dem zentralen Teil des Bestrahlungsfeldes entsprechend, Andeutung eines Erythems. — Nach *1 Tag*: 1. keine Reaktion. 2. mittelstarkes Erythem. 3. keine Reaktion. — Nach *2 Tagen*: 1. schwaches Eytm. 2. starkes Erythem mit multiplen Blasen. 3. negativ. — Nach *3 Tagen*: 1. etwas stärkere Rötung als am Vortage. 2. Blase. — Nach *5 Tagen*: 1. Rötung abklingend. — Nach *9 Tagen*: 1. Reaktion vollkommen abgeklungen. 2. zentraler Schorf, Rand blaßbraun. — Nach *15 Tagen*: 2. Zentrum blaßrot, etwas schuppend. Rand braun. — Nach *29 Tagen*: 2. Pigmentierung des ganzen Bestrahlungsfeldes. — Nach *43 Tagen*: 2. unverändert.

Wiederholung des *Versuches an einer alten Pigmentstelle* des Rückens. Mit der *Kromayer-Quarzlampe* wird unter Kompression ohne Filter eine Hautstelle $^1/_4$ *Min.* lang derart bestrahlt, daß ein Teil einer alten Pigmentstelle in das Bestrahlungsfeld fällt. Zur Kontrolle wird bei der Pat., die bereits beim 1. Versuch mit einer Bestrahlungsdauer von $^1/_2$ Min. als Kontrolle verwendet wurde, eine gleichlange Bestrahlung derart appliziert, daß die Reaktion des 1. Versuches, die zur Zeit noch schwach angedeutete Pigmentbildung zeigt, teilweise in das neue Bestrahlungsfeld einbezogen wird. — *Sofort* nach der Bestrahlung keine Reaktion. — Nach *5 Stunden*: X. p. schwaches Erythem, im Bereich der alten Pigmentstelle starkes Erythem und deutliche Erhabenheit. Kontrolle: Angedeutetes Erythem, gleichmäßig. — Nach *1 Tag*: X. p. mittelstarkes Erythem, an Pigmentstelle wesentlich stärker. K. angedeutetes Erythem gleichmäßig. — Nach *2 Tagen*: X. p. starkes Erythem, multiple Blasenbildung, Pigmentstelle: stärkeres Erythem und stärkere Blasenbildung. K. angedeutete Pigmentbildung. — Nach *3 Tagen*: X. p. stärkere Blasenbildung. K. negativ. — Nach *6 Tagen*: Pigmentbildung, an Pigmentstelle deutlich intensiver. — Nach *43 Tagen*: im Bereich der alten Pigmentstelle die Pigmentierung wesentlich stärker.

c) *Offenes Kohlenbogenlicht* (40 Ampere, 60 Volt. Dochtkohle). Lichtbogen-Hautabstand 50 cm. Bestrahlungsdauer *15 Min.* Bestrahlung an 1. xeroderm. Haut: linker Oberarm lateral, an 2. unveränderter Haut des X. p.: Brust links, bei 3. Kontrolle: Brust links.

Ergebnisse. Während der Bestrahlung nach *5 Min.* Bestrahlungsdauer: 1. negativ. 2. Erythem. 3. negativ. — Nach *10 Min.*: 1. negativ. 2. deutliches

gleichmäßiges Erythem. 3. schwaches marmoriertes Erythem. — Nach *15 Min.* sofort nach Schluß der Bestrahlung: wie vorher. — Nach *5 Stunden*: 1. angedeutete Rötung. 2. schwaches Erythem. 3. negativ. — Nach *1 Tag*: 1. negativ. 2. Erythem stärker. 3. Spur Erythem. — Nach *2 Tagen*: 1. schwaches Erythem. 2. mittelstarkes Erythem mit einzelnen kleinen Blasen. 3. negativ. — Nach *3 Tagen*: 1. mittelstarkes Erythem, etwas ödematöse Schwellung. 2. starkes Erythem, Zunahme der Blasenbildung. — Nach *5 Tagen*: 1. Erythem schwächer. 2. Beginn der Pigmentierung. — Nach *9 Tagen*: Reaktion abgeklungen, Bestrahlungsfeld vielleicht etwas dunkler als Umgebung erscheinend. 2. braun. — Nach *43 Tagen*: 2. Pigmentierung etwas aufgehellt.

Wiederholung desselben Versuches unter Filterung des Kohlenbogenlichtes *mit Fensterglas*. Bestrahlung 1. der xeroderm. Haut: Unterarm rechts lateral. 2. der unveränderten X.-p-Haut: Brust rechts. 3. der Kontrolle: Brust rechts.

Ergebnisse. Während der Bestrahlung, *3 Min.* nach Beginn: 2. marmoriertes Erythem. 1. und 3. negativ. — *5 Min.*: 1. negativ. 2. schwaches aber mehr gleichmäßiges Erythem. 3. Spur marmorierter Rötung. — Nach *15 Min.* sofort nach Schluß der Bestrahlung: 1. negativ. 2. Rötung im ganzen bestrahlten Bezirk. 3. Spur Rötung. — Nach *5 Stunden*: 1. negativ. 2. und 3. negativ. — Ebensowenig ist an einer der 3 bestrahlten Stellen eine Reaktion wahrzunehmen nach *2, 3, 5* usw. bis nach *39 Tagen*. Partien der rechten Brusthaut beim X. p., die in gleicherweise und zu gleicher Zeit ohne Fensterglas-Filter den Kohlenbogenlicht-Strahlen ausgesetzt werden, machen die gleiche Reaktionserscheinungen durch wie beim 1. Versuch.

2. Überempfindlichkeit gegen Röntgenstrahlen.

Den Röntgenstrahlen ausgesetzt wurde *nur die unveränderte Haut* des *X. p.* und eine entsprechende Stelle bei einer Kontrollpat. Apparatur: Apex bzw. Symmetrieinstrumentarium Reiniger, Gebbert u. Schall. Röhre: Müller-K. B. bzw. D. M. Funkenstrecke 25 bzw. 38 cm. Fokus-Hautabstand 18 bzw. 30 cm. Härte 8—9 Heinz-Bauer bzw. 100 Spannungshärtemesser. Dosierung 3 X ohne Filter, 5 X ohne Filter, 5 X unter $^1/_2$ mm Aluminium, 5 X unter 1 mm Aluminium, 10 X unter 3 mm Aluminium. Ort der Bestrahlungen: Kreuzbeingegend, Gesäß, Flanken.

2 Tage nach der Bestrahlung: eine Spur Rötung. Nach *6 Tagen*: an allen Bestrahlungsfeldern scharf abgegrenzte, der Abdeckung entsprechende deutliche Pigmentierung, die an den verschiedenen Feldern in geringen Grenzen in der Farbtönung schwankt. Unzweideutig am stärksten ist die Pigmentierung durch 10 X unter 3 mm Aluminium. Während einer Beobachtungsdauer von *21 Tagen* blieben die Pigmentierungen unverändert.

Bei den *Kontrollen* ist während der ganzen Beobachtungszeit keine Reaktion.

Wirkung einer Quarz-Kompressionsbestrahlung auf eine *frisch erzeugte Röntgenpigmentierung.* Eine Kompressionsbestrahlung mit der *Kromayer*-Quarzlampe ohne Filter von $^1/_4$ *Min.* Dauer wird derart appliziert, daß das Bestrahlungsfeld einen Teil einer Röntgenpigmentierung bedeckt, die durch eine Röntgenbestrahlung von *5 X ohne Filter vor 33 Tagen* entstanden ist. Reaktion der Quarzbestrahlung *nach 1 Tag*: mittelstarkes Erythem, pigmentierte Hautpartie zeigt dabei keinen Unterschied.

Nach *9 Tagen*: Deutliche Bläschenbildung im ganzen Bestrahlungsfeld, außer am pigmentierten Teil. — Nach *3 Tagen*: Unterschied zwischen nichtpigmentiertem und pigmentiertem Teil im Bestrahlungsfeld noch deutlicher. Während der letztere im Vergleich mit dem Hautniveau keinen Unterschied zeigt, ist der erstere sicht- und fühlbar infolge multipler Bläschenbildung deutlich erhaben. — Nach *7 Tagen* im ganzen Bestrahlungsfeld eine gleichmäßige leichte Krustenbildung.

3. Überempfindlichkeit gegen α-Strahlen.

Zur Prüfung wird die Doramad (Thorium X)-Salbe der Deutschen Gasglühlicht-Auergesellschaft in Berlin benützt, die bekanntlich eine fast reine α-Strahlung

entsendet. Dosierung: *2000 elektrostatische Einheiten* auf *1 g* Salbe. Applikationsdauer *24 Stunden.* Lokalisation: 1. Xeroderm. Haut linker Unterarm Streckseite. 2. unveränderte X.-p.-Haut linke Schulter. 3. Kontrolle linke Schulter. Reaktion nach Abnahme des Verbandes, also nach *1 Tag*: 1. negativ. 2. deutliches schmutzigrotes Erythem. 3. negativ. — Nach *2 Tagen*: 1. negativ. 2. mittelstarkes deutlich infiltriertes Erythem. 3. Angedeutete Rötung. — Nach *3 Tagen*: 1. deutliches schwaches Erythem. 2. starkes Erythem mit multipler Bläschenbildung. 3. schwaches Erythem. — Nach *6 Tagen*: 1. starkes Erythem, Infiltration. 2. starkes Erythem, Beginn der Pigmentbildung. Bläschen teilweise konfluiert. — Nach *10 Tagen*: 1. Schälung. 2. Erosion. 3. schwaches Erythem. — Nach *24 Tagen*: 1. Randpartien des Bestrahlungsfeldes dunkler pigmentiert als die umgebende xerodermatische Haut, Zentrum sich noch immer schälend, hellbraunrot. 2. stark pigmentierter Rand mit hellrotem Zentrum (Ort der Blasenbildung). 3. Leichte Pigmentierung. — Nach *38 Tagen*: Pigmentierung etwas aufgehellt, sonst derselbe Befund.

4. Überempfindlichkeit gegen chemische Reize.

a) *Cantharidenpflaster* nach *2 stündiger* Einwirkung. Applikationsort an 1. xerodermatischer Haut linker Unterarm. 2. unverändert X.-p.-Haut linkes Schulterblatt oben. 3. Kontrolle linkes Schulterblatt oben. — Innerhalb von 24 Stunden nirgends Reaktion. — Nach 24 Stunden wird wieder Cantharidenpflaster, dieses Mal *6 Stunden* lang aufgelegt. Nach Abnahme Reaktion bei 1. negativ; 2. Erythem, Beginn der Blasenbildung; 3. ebenso. — Nach *1 Tag*: 1. negativ; 2. und 3. Erosion. — Nach *3 Tagen*: 1. negativ; 2. und 3. leichte Krustenbildung.

b) *Terpentin* (rein, deutsches Erzeugnis).

2 Stunden langes Auflegen an 1. xerodermatischer Haut (linker Unterarm); 2. unveränderter X.-p.-Haut (linkes Schulterblatt unten) und 3. Kontrolle (linkes Schulterblatt unten) ergeben keine Reaktion. Nach 24 Stunden wird Terpentin wieder aufgelegt, dieses Mal für die Dauer *von 24 Stunden.* — Nach *1 Tag*: 1. und 2. und 3. negativ. — Nach *2 Tagen*: 1. und 2. negativ; 3. schwaches Erythem. — Nach *3 Tagen*: 1. und 2. negativ, 3. stärkere Rötung.

c) *10 und 30 proz. Quecksilber-Präcipitatsalbe.* Applikationsort: xerodermatische Haut rechter Unterarm; unveränderte X.-p.-Haut rechtes Schulterblatt; Kontrolle rechtes Schulterblatt: Beobachtuung von mehreren Tagen ergibt an keiner Applikationsstelle eine Reaktion.

In Übereinstimmung mit *Rothman* ergeben meine Versuche einen *außerordentlich stark verzögerten Ablauf* der durch *ultraviolette* Strahlen gesetzten Reaktion an der Haut des X. p. Während bei den Kontrollen die Reaktionen nach Höhensonne 10 Min. in 30 cm, Quarzkompression ohne Filter $^1/_2$ und $^1/_4$ Minuten nach 10,7 und 1 Tag vollkommen abgeklungen sind, ist dies beim X. p. noch nach vielen Wochen nicht der Fall. Hervorzuheben ist dabei, daß der Reaktionsverlauf an unveränderter X.-p.-Haut stärker verzögert ist als an xerodermatischer. Im Gegensatz zu *Rothman* konnte ich aber außerdem eine ungewöhnlich *gesteigerte Empfindlichkeit gegen Ultraviolett* feststellen. Während z. B. bei den Kontrollen eine Quarzkompressionsbestrahlung ohne Filter von $^1/_4$ Minuten Dauer eine nach 5 Stunden sichtbare angedeutete Rötung verursachte, die nach 24 Stunden vollkommen abgeklungen war, bewirkte die gleiche Dosis an veränderter X.-p.-Haut eine starke Blasenbildung, an xerodermatischer Haut eine stärkere Rötung, die erst

nach 9 Tagen gänzlich verschwand. Bemerkenswert ist, daß beim X. p. diese verstärkten Reaktionen deutlich verzögert auftreten, so daß innerhalb der ersten 24 Stunden die Kontrollen die stärkste Reaktion zeigen. Die *Verzögerung* ist *besonders* auffallend an *xerodermatisch* veränderter Haut. Bei starken Reaktionen kann man beobachten, daß an der xerodermatischen Haut nicht alle Stellen gleichartig reagieren. Bei Auftreten von Blasen sieht man, daß diese sich fast nur auf die pigmentierten Flecken beschränken, das Auftreten einer einzigen großen Blase, wie es an unveränderter X.-p.-Haut gewöhnlich der Fall war, wurde an xerodermatischer nie beobachtet. Nach meinen Versuchen erstreckt sich die Überempfindlichkeit gegen ultraviolettes Licht auf *Strahlen aller Wellenlängen*, es genügen auch geringe Mengen des an Reizstrahlen (unter 300 bzw. 280) freien Kohlenbogenlichtes, um blasige Reaktionen zu bewirken. Das Auftreten von *Teleangiektasien* im Höhepunkt der Reaktion — wie es *Rothman* beobachtet hat — konnte ich bei meinem Fall niemals feststellen, übrigens auch zu keinem anderen Zeitpunkt des Reaktionsablaufes. Man muß deshalb *Rothman* zustimmen, wenn er die in seinem Fall beobachtete herabgesetzte Widerstandskraft der Gefäße nicht ohne weiteres in Zusammenhang mit der X.-p.-Konstitution gebracht wissen will.

Von Bedeutung für unsere Kenntnisse über die Entwicklung des X. p. scheint mir die von mir gemachte Beobachtung zu sein, daß die an sich gegen ultraviolette Strahlen hochempfindliche Haut des X.-p.-Patienten durch *eine einmalige intensive Bestrahlung* eine *hochgradige Steigerung der bestehenden Überempfindlichkeit* erfährt, die jahrzehntelang fortbestehen kann. Am Rücken der von mir untersuchten Patientin fanden sich, wie erwähnt, mehrere hell-milchkaffeefarbige Pigmentierungen, die ihrer Lokalisation und Form nach unzweifelhaft von Ultraviolettbestrahlungen herrühren, die bei den vor langen Jahren ausgeführten Versuchen appliziert wurden. Kommt ein Teil eines solchen Pigmentfleckes innerhalb eines neuen Bestrahlungsfeldes zu liegen, so zeigt er gegenüber den anderen Partien des Bestrahlungsfeldes eine *beschleunigt auftretende* und *sehr verstärkte Reaktion*, wie der Ausfall mehrerer Versuche gleichsinnig ergab. Der nicht im Bestrahlungsfeld liegende Teil der Pigmentierung bleibt dabei vollkommen unverändert. Ebensowenig gelingt es, diese Pigmentierungen dadurch zum Aufflammen zu bringen, daß man an großen Hautflächen entferntliegender Körperteile (Vorder- und Rückfläche beider Oberschenkel) durch Ultraviolettbestrahlung eine starke blasige Reaktion herbeiführt. Es handelt sich hier also unzweifelhaft um eine Sensibilisierung, und zwar um eine solche, welche jedenfalls durch Pigmentierung nicht kompensiert wird, sondern trotz dieser in Erscheinung tritt. Sie ist also an die Zellen gebunden, und es besteht in dieser Beziehung eine inter-

essante Analogie zu den Versuchen von *Carl With* und von *P. S. Meyer* bei Vitiligo, die eine Desensibilisierung gegenLicht ohne Pigment feststellen konnten. Hier sind auch die Beobachtungen von *Keller* von Interesse, daß trotz Fortbestehens der durch Licht erzeugten Pigmentierung eine Desensibilisierung an dieser Stelle nach einer gewissen Zeit nicht mehr besteht, ferner, daß die Haut einer Patientin mit kongenitalem totalem Albinismus durch U.-V.-Bestrahlungen desensibilisiert wird. Im Gegensatz zu den Versuchen *P. S. Meyers* konnte ich bei der Sensibilisierung Spezifizität feststellen (s. u. chemische Reizversuche). Interessant ist auch, daß die Überempfindlichkeit bei den X.-p.-Fällen im allgemeinen sehr früh vorhanden zu sein scheint (Auftreten bei der ersten starken Lichtexposition der Säuglinge im Frühjahr!), während sie in anderen Fällen erst später auftritt (X. p. tardiv.), hier finden sich Analogien zu Hydroa vacciniforme. Wie wenig es möglich ist, allgemeine Regeln für das Auftreten von Überempfindlichkeitsreaktionen aufzustellen, beweist die Tatsache, daß beim X. p. im Gegensatz zu den bekannten Allergieerscheinungen die Inkubationszeit gegen den Lichtreiz verlängert ist. Es ist hervorzuheben (mit Rücksicht auf die neuerdings wieder betonte hereditäre Natur vieler Idiosynkrasien gegen chemische Reize), daß es sich auch beim X. p. (und bei Hydroa vaccin.) um hereditäre Krankheiten handelt.

Die experimentellen Ergebnisse meiner Untersuchungen scheinen mir sehr gut mit den klinischen Beobachtungen über das Entstehen bzw. den Verlauf des X. p. übereinzustimmen. Die an sich lichtüberempfindliche Haut des X.-p.-Kranken zeigt nach einer einmaligen intensiven Sonnenbestrahlung eine dem photochemischen Erythem entsprechende Reaktion, wie die bisherigen Beobachtungen beweisen (siehe zusammenfassende Darstellung bei *Hausmann* l. c.). Durch diese intensive Strahleneinwirkung wird aber nicht nur das akut-entzündliche Vorstadium der Krankheit ausgelöst, sondern die Überempfindlichkeit der Haut noch hochgradig gesteigert. Man kann sich deshalb gut vorstellen, daß in Zukunft bei einem solchen Kranken minimale Strahleneinwirkungen genügen, um die Prozesse auszulösen, die die weiteren Stadien der Krankheit verursachen. Die von mir beobachtete Tatsache spricht deshalb gegen die jetzt noch — wie ich aus *Hausmanns* Darstellung entnehme — allgemein gemachte Annahme, daß die Lichteinwirkung nur für den Beginn der Krankheit wesentlich, für die weitere Entwicklung aber nicht von ausschlaggebender Bedeutung sei. Die im Verlauf der Krankheit entstehenden Hyperpigmentierungen geben dem Patienten einen wirksamen, aber nicht vollkommenen Schutz, wie die stark verzögert auftretende, gegen unveränderte Haut des X. p. bei gleicher Dosis abgeschwächte und schneller abklingende Reaktion an xerodermatischer Haut an meinen Versuchen zeigt. Bei sehr starker Ultraviolettein-

wirkung reagieren auch diese Pigmentflecken noch mit Blasenbildung im Gegensatz zu den narbig-atrophischen Hautpartien, aber auch nach verhältnismäßig milder Kohlenbogenlichteinwirkung tritt an der xerodermatischen Haut eine schwache, jedoch deutliche Reaktion ein.

Wie *Rothman* konnte ich eine Überempfindlichkeit gegen *sichtbare* und *Wärmestrahlen* nicht sicher feststellen. Allerdings trat *während* der Bestrahlung mit *ungefiltertem* und mit *Fensterglas gefiltertem* offenem Kohlenbogenlicht an der unveränderten X.-p.-Haut das Erythem früher auf als bei der Kontrolle, war auch etwas stärker und mehr gleichmäßig (bei der Kontrolle marmoriert); ich muß mich aber mit dieser Feststellung begnügen, bevor nicht weitere Versuche in dieser Hinsicht vorliegen.

Von großem Interesse ist die Tatsache, daß meine X.-p.-Patientin nicht nur überempfindlich gegen ultraviolette Strahlen, sondern auch gegen *ungefilterte und gefilterte Röntgenstrahlen* ist — dies im Gegensatz zum Fall *Rothman*. Zu den verschiedenen von mir angewandten Dosen (s. Protokolle) sei nur noch hervorgehoben, daß sie immer weit unter der H. E. D. blieben. Sie betrugen zwischen $^1/_2$ und $^1/_3$ der H. E. D., erzeugten aber sämtlich schon nach 2 Tagen eine allerdings wenig deutliche Rötung und nach durchschnittlich 6 Tagen eine genau der Abdeckung entsprechende sehr *deutliche Pigmentierung*, die allerdings bei den verschiedenen Dosen verschieden stark war. Während einer Beobachtungszeit von mehreren Wochen blieben die Pigmentierungen unverändert. Leider war es dieses Mal aus naheliegenden Gründen nicht möglich, für die verschiedenen Filterungen die untere Reaktionsgrenze festzustellen oder die Empfindlichkeit gegen Strahlen zu prüfen, die ein Schwermetallfilter passiert haben. Eine solche Prüfung ist deshalb besonders wünschenswert, weil die unter 3 mm Aluminium entstandene Reaktion ($^1/_3$ H. E. D.) die stärkste von allen war. Ich möchte noch hervorheben, daß die zur Prüfung angewandten Dosen von mir in gleicher Stärke bei Hunderten von Patienten therapeutisch verabreicht worden sind, ohne daß jemals eine derartige Reaktion, auch nicht zu einem späteren Zeitpunkt, beobachtet werden konnte. Hervorzuheben ist, daß eine durch eine 33 Tage zurückliegende Röntgenbestrahlung (5 mal ohne Filter) gesetzte Pigmentierung die Reaktion einer Quarzkompressionsbestrahlung ($^1/_4$ Minute ohne Filter) deutlich abschwächt, verglichen mit der angrenzenden unveränderten X.-p.-Haut, ohne das Auftreten der Reaktion zu verzögern. Im Gegensatz zu der oben beschriebenen Sensibilisierung nach einmaliger Ultraviolettbestrahlung scheint hier eine Desensibilisierung stattzufinden. Ob an ihre Stelle in späterer Zeit eine Sensibilisierung tritt, oder ob Röntgen- und U.-V.-Strahlen verschiedene Prozesse auslösen, können nur weitere Versuche entscheiden.

Auch gegen die *α-Strahlung der Doramadsalbe* besteht bei meinem Fall eine *starke Überempfindlichkeit.* Die nach ihrer 24stündigen Applikation beobachtete Blasenbildung ist von mir noch nie beobachtet worden, trotzdem ich bei einer großen Anzahl von Fällen gleiche und stärkere Dosen für die doppelte Zeit appliziert habe. Eine Prüfung gegenüber β-Strahlen und γ-Strahlen des Radiums bzw. Mesothoriums konnte ich nicht mehr vornehmen, ich glaube aber, daß die Pat. sich nach den vorliegenden Befunden auch gegen diese Strahlen überempfindlich zeigen wird, wenn sich Gelegenheit zu einer Prüfung findet.

Die Feststellung einer *gleichzeitig* bestehenden Überempfindlichkeit gegen ultraviolette und Röntgenstrahlen ist nicht nur für das X. p. von Bedeutung, sondern auch vom allgemein-pathologischen Standpunkt für die Wirkungsweise dieser beiden Strahlenarten von großem Interesse, da zwischen X. p. und den chronischen Röntgenschädigungen bekanntlich klinisch und histologisch eine weitgehende Analogie besteht (vgl. auch *Rothman*). Ich möchte nur betonen, daß nach meinen Beobachtungen auch an normal reagierenden Patienten eine Restitutio ad integrum nach sehr intensiven Ultraviolettbestrahlungen doch ausbleiben kann. Ich habe eine ganze Anzahl von Patienten sehen können, bei denen als Folgen einer derartigen Ultraviolettbestrahlung, ohne daß der Eindruck einer Infektion bestand, eine starke Pigmentierung mit disseminierten bis zu halblinsengroßen Narben resultierte. Übrigens beschreibt auch *Stümpke* nach größeren Defekten feine Narbenbildung (S. 41). Wichtig ist ferner der Befund von *Finkenrath,* der bei 2 Patienten gleichzeitige Überempfindlichkeit gegen ultraviolette Strahlen und Röntgenstrahlen feststellen konnte und deshalb vorschlägt, durch Lichtprüfungen Röntgenschädigungen zu vermeiden. Weitere Klärung in diesen hochwichtigen Fragen lassen sich nur durch weitere systematische Durchprüfungen auf Überempfindlichkeit gegen beide Strahlenarten erwarten.

Um die Möglichkeit des Bestehens einer Überempfindlichkeit der Haut meiner X.-p.-Patientin gegen andere als aktinische Reize zu prüfen, wurden verschiedene *chemische* Substanzen appliziert (Cantharidenpflaster, Terpentin, 10% und 30% Quecksilberpräcipitatsalbe). Der Vergleich der dadurch beim X. p. bewirkten Reaktionen mit denen einer Kontrollpatientin und den an vielen anderen Patienten gemachten Erfahrungen läßt erkennen, daß gegenüber diesen chemischen Reizen eher eine Unterempfindlichkeit besteht, und daß es sich in meinem Fall um eine *spezifische Überempfindlichkeit gegen Ultraviolett und Röntgenstrahlen sowie α-Strahlen* handelt.

Porphyrin oder Porphyrinogen konnte bei der von Prof. *Rosenthal* (Med. Univ.-Klinik Breslau) liebenswürdigerweise vorgenommenen Untersuchung des Harns nicht festgestellt werden, ein Befund, der mit dem der bisher vorgenommenen vereinzelten Untersuchungen übereinstimmt.

Zusammenfassung.

Die Prüfung der Haut einer Patientin mit *Xeroderma pigmentosum* auf *Überempfindlichkeit gegen verschiedene Strahlenarten* und *chemische Reize* ergibt folgende Resultate:

1. *Ultraviolette Strahlen aller Wellenlängen:* verzögert auftretende, außerordentlich verstärkte und überaus verzögert ablaufende Reaktionen im Vergleich zu den Kontrollen. Während an xerodermatischer Haut des X. p. die Verzögerung im Auftreten der Reaktion deutlicher ist als an unveränderter X.-p.-Haut, ist an der ersteren die Stärke der Reaktion geringer und ihr Ablauf rascher als an der letzteren. An der xerodermatischen Haut zeigen die Pigmentflecken die stärksten Reaktionserscheinungen.

Die Überempfindlichkeit der unveränderten X.-p.-Haut wird durch eine einzige intensive Ultraviolettbestrahlung noch außerordentlich gesteigert; diese Steigerung kann lange Jahre hindurch fortbestehen.

2. *Sichtbare und Wärmestrahlen:* keine Überempfindlichkeit nachgewiesen.

3. *Ungefilterte* und mit $^1/_2$, 1 und 3 mm Aluminium *gefilterte Röntgenstrahlen* (Versuche nur an unveränderter X.-p.-Haut): starke Überempfindlichkeit, die sich im Auftreten einer lange fortbestehenden Pigmentierung etwa 6 Tage nach erfolgter Bestrahlung dokumentiert, und zwar nach Dosen, die nur $^1/_3$ bis $^1/_2$ der H. E. D. betragen. Ein Erythem 2 Tage nach der Bestrahlung ist wenig deutlich. Die durch Röntgenbestrahlung gesetzte Pigmentierung gewährt einen deutlichen Schutz gegen eine nachfolgende Einwirkung ultravioletter Strahlen.

4. *a-Strahlen*: nach 24stündiger Applikation von Doramad (Thorium-X-Salbe) entsteht eine *blasige Reaktion* an xerodermatischer und unveränderter X.-p.-Haut — eine Reaktionsform, die von mir bei vielen gleichartigen und stärkeren therapeutischen Applikationen noch nicht beobachtet worden ist.

5. *Chemische Reize*: *Cantharidenpflaster*, *Terpentin* (rein) und *10% und 30% Quecksilber-Präcipitatsalbe*: lassen keine Überempfindlichkeit der X.-p.-Kranken gegen sie erkennen.

Literatur.

Die Literatur über X. p. ist nachzulesen bei *Hausmann, W.*, VIII. Sonderband der Strahlentherapie 1923, S. 177 und *Rothman, St.*, Arch. f. Dermatol. u. Syphilis **144**, H. 3, S. 440. 1923. — *Finkenrath*, Strahlentherapie **16**, 2, 309. 1923. — *Jessner, Max*, Klin. Wochenschr. 1924, S. 298. — *Keller*, Strahlentherapie **16**, 842. 1924. — *Meyer, P. S.*, Arch. f. Dermatol. u. Syphilis **147**, H. 2. 1924. — *Stümpke*, Die medizinische Quarzlampe. Verlag Meußer, Berlin 1922. — *With, Carl*, ref. Dermatol. Wochenschr. 1920, Nr. 71, S. 1018.

Gumma der Hypophysis.

Von

Lilly Scholtz.

(Aus dem Pathologischen Institut des Stadtkrankenhauses Mainz. — Leiter: *Georg B. Gruber.*)

(Eingegangen am 21. April 1924.)

Bei der Seltenheit gummöser Erkrankungen in der Hypophyse rechtfertigt sich die Veröffentlichung eines jeden Falles. Soweit wir die Literatur übersehen, finden sich solche Erkrankungen bisher beschrieben bei: *Virchow* (1858), *L. Meyer* (1861), *Westphal* (1873), *Weigert* (1875) (hier die erste histologische Beschreibung), *Birch-Hirschfeld* (1885), *Barbacci* (1891), *Sokoloff* (1896), *Beadles* (1897), *Hunter* (1898), *Kufs* (1905), *Stroebe* (1905), *Wood* (1909), *Turner* (1910), *Bianchi* (1913), *Chiari* (1913), *Simmonds* (1914), *Schaefer* (1919), *Josephy* (1920), *Jaffe* (1922) und *Cohn* (1923).

Anschließend hieran sei ein weiterer Fall mitgeteilt, der im Mainzer städtischen Krankenhaus zur Beobachtung kam. Die klinische Beobachtung geschah auf der Abteilung von Herrn Dr. *Hugo Müller*, der dem pathologischen Institut gütigst die Daten der Krankengeschichte zur Verfügung gestellt hat:

32jährige Frau, die von Hausbewohnern in verwirrtem Zustand eingewiesen wurde. Mutter von 2 Kindern. Sie versorgte in der letzten Zeit nicht mehr in der gewohnten Weise ihren Haushalt. Die Kranke gibt an, sie leide an Kopfschmerzen und habe einen Ausschlag. Auf weiteres Befragen erfolgen jedesmal andere Antworten, so daß auf eine Anamnese verzichtet werden muß. Auch von anderer Seite war nichts mehr zu erfahren.

Befund bei der Aufnahme: Guter Allgemeinernährungszustand, Gesichtsfarbe blaß, sichtbare Schleimhäute wenig durchblutet, sonst ohne Befund. Am Körper ausgebreitetes großpapulöses Exanthem von braunroter Farbe. An den Genitalien beetartige Papeln, die großen Labien angeschwollen, auf der Innenseite eine fingergliedgroße bläulich verfärbte erodierte Verhärtung, der mit Sicherheit anzunehmende Primäraffekt. Die allgemeine Drüsenschwellung gering, die Pupille gleichweit, rund, prompt reagierend. Patellarreflexe leicht gesteigert. Urin o. B.

Die Patientin wirft sich unruhig im Bett hin und her, verläßt es in der Nacht planlos, spricht dauernd vor sich hin, verkennt ihre Umgebung. Die Lumbalpunktion mußte wegen der andauernden Unruhe verschoben werden. Keine Incontinentia alvi et vesicae. Zur Beruhigung bekommt die Pat. 6 g Brom und 3 g Jodkali pro die, als einleitende Kur Einreibungen mit 4 g Ungt. Hg cin. Puls etwa 100, Temperatur 38. 14. II. 1920. Status idem. Silbersalvarsan 0,02. Wegen des schweren Allgemeinzustandes wird trotz ungenügender Hg-Vorbereitung notgedrungen zu Salvarsan übergegangen und zwecks Einschleichens genannte kleinste Dosierung vorgenommen. 15. II. 1920. 24 Stunden nach der Einspritzung wird die Patientin sehr unruhig, verwirrt, bekommt epileptiforme Krämpfe, danach

Somnolenz. Sie erhält Kochsalzinfusionen. Rapid setzt Cheyne-Stokesche Atmung ein, die die ganze Nacht anhält. 16. II. 1920. Exitus letalis nach dauerndem Koma um 1 Uhr, 48 Stunden nach der Salvarsaneinspritzung.

Die Obduktion ergab folgenden *Hirnbefund*: Bei der Herausnahme des *Gehirnes* fällt sofort auf, daß an dem *Türkensattel* sich eine ungewöhnliche Wölbung vorfindet, die von der vergrößerten *Hypophyse* herzustammen scheint. Die Hypophyse und das Chiasma nervor. opticor. sind miteinander verbacken und erscheinen, ebenso wie die Dura mater des Sinus cavernosus der Hypophysenstiel und das Infundibulum sehr saftreich. Die Wände des Infundibulum sind eigentümlich graubraun und mit gelben Stippchen versehen, die wie unregelmäßige Einlagerungen sich ausnehmen. Im übrigen läßt das Kleinhirn und Großhirn äußerlich keine Formveränderung erkennen. Die Gehirnsubstanz fühlt sich ziemlich prall an, läßt aber auf Schnitten nur eine auffallend feuchte Beschaffenheit der Hirnrinde, namentlich im Gebiet der Inseln, der Scheitellappen und der Parietallappen, ferner im Gebiet des Hypocampus, wahrnehmen. Nirgends finden sich Blutpunkte, die nicht weggestrichen werden könnten. Das Mark ist außerordentlich blaß und weich. Die Innenräume des Gehirnes sind leicht erweitert. Sie enthalten wenig klare Flüssigkeit. Die grauen Kerne in gewöhnlicher Anordnung, Ausdehnung und Beschaffenheit vorhanden.

Die histologische Untersuchung des *Großhirns* ergab gleichfalls das Fehlen von kleinen Blutungs- oder Zerstörungsherden. Auch die Septen der Hirnhäute und ihre kleinen Gefäße erwiesen sich nicht infiltriert. Lediglich eine durch Ödem bedingte wabige Auflockerung der weißen Substanz fiel auf.

Die *Hypophyse* zeigte histologisch innerhalb eines saftigen, an Capillaren reichen, etwas unregelmäßigen fibrösen Gewebes, das von Plasmazellen, Lymphocyten und eosinophilen Zellen durchsetzt war, nur mehr Reste der drüsigen Gebilde des Vorderlappens. Das Wesentliche dagegen bildete eine innerhalb der zellreichen bindegewebigen Partie gelegene vollkommene Gewebsnekrose, welche, vom Zentrum ausgehend, nach außen abgegrenzt war von einem Wall verschiedenartiger Zellen, unter denen Lymphocyten und Plasmazellen vorherrschten, ebenso wie sich Körnchenzellen fanden, und im direkten Anschluß an die Nekrose auch gelapptkernige Leukocyten. In der lockeren, bindegewebigen Hülle, in der wuchernde fibroblastenähnliche Zellgebilde reichlich zu sehen waren, fanden sich auch Wanderzellen, welche mit einem bräunlichen, feinkörnigen Material beladen erschienen. Riesenzellen fehlten. Die Wände des Sinus cavernosus waren außerordentlich ödematös, stellenweise von Lymphocyteninfiltrationen durchsetzt. Solche fanden sich auch in der Adventitia der Carotis an umschriebenen Stellen.

Levanditi-Färbung auf Spirochäten ergibt ein negatives Resultat.

Das *Ergebnis der histologischen Untersuchung* der gesamten Leichenorgane läßt sich dahin zusammenfassen:

In der *Leber* liegt eine subchronische granulierende Pericholangitis und Peripylephlebitis vor. In der *Haut* eine subchronische Entzündung, die stellenweise Neigung zur Knötchenbildung zeigt. In der *Mandel* liegt ebenfalls eine subchronische produktive Entzündung vor. *Milz* und untersuchte *Halslymphdrüsen* lassen gleichfalls entzündliche Erscheinungen erkennen. Die *Hypophyse* zeichnet sich durch ein typisches Gumma, d. h. durch eine umschriebene produktive Entzündung mit zentraler Nekrose aus.

Pathologisch-anatomische Diagnose: Papulöse, luetische Entzündung der Haut mit Schwellung des ganzen lymphatischen Apparates. Luetische gummöse Entzündung der Hypophyse und des Hypophysenstieles. Entzündung der Keilbeinhöhle. Schwellung des Gehirnes. Luetische Tonsillitis. Luetische interstitielle Hepatitis. Subacute bis subchronische Pleuritis beiderseits und Peritonitis diaphragmatica. Narben am Scheideneingang, alte parametrische Verwachsungen links. Colloidkropf der Schilddrüse. Ein Spulwurm im Darm. Atrophie der Nebennierenrinde. Obsolete Spitzenphthise beider Lungen. Keine Gallenwegsentzündung, keine Gallensteine.

Was die *Ursache des plötzlichen Exitus* war, läßt sich nicht ohne weiteres feststellen. Handelte es sich bei den Krämpfen, die kurz nach der Injektion auftraten, um arsenotoxische Erscheinungen?

Sie lassen sich sehr wohl als eine Art *Herxheimer*'sche Reaktion erklären, wobei das Hirnödem im Gebiet der Inseln, der Scheitel- und Parietallappen eine wichtige Rolle gespielt haben mag.

Bei allen bisher mitgeteilten Fällen von Gumma der Hypophyse ist die Beteiligung der Frauen sehr auffällig. Unter 17 Fällen waren 11 Frauen und 3 Männer, in 3 Fällen ist das Geschlecht nicht genannt. Eine Erklärung für diese Anfälligkeit der Frauen abzugeben war bis jetzt noch nicht möglich.

Interessant ist, daß in jedem der bisher beschriebenen Fälle die Diagnose „Hypophysengumma" ein Nebenbefund war, nie ist, auch nur vermutungsweise, klinisch gerade an diese Lokalisation eines Gummiknotens gedacht worden. Die Praxis hat hier eben mit erheblichen Schwierigkeiten zu kämpfen. Der rein klinischen Diagnose der „Hypophysenlues" begegnet man häufiger; man neigt jetzt auch dazu, Akromegalie und Dystrophia adiposo-genitalis mit ihr in Zusammenhang zu bringen.

Allerdings wird gerade beim Gumma der Hypophyse die Zerstörung des Organs immer so beträchtlich, daß man unbedingt auch eine Störung seiner Funktion annehmen muß, und doch war das Krankheits-

bild der Dystrophie nur in einem einzigen Falle ausgebildet. *Cohn* versucht eine Erklärung hierfür, indem er annimmt, daß das Zustandekommen der Dystrophie durch eine allzuschnelle und bedeutende Ausdehnung der luetischen Hypophysenveränderung verhindert oder zum Teil durch nachfolgende Kachexie verdeckt wird.

Literatur.

Barbacci, Gumma der Hypophyse. Zentralbl. f. allg. Pathol. u. pathol. Anat. **3**, 30. 1892. — *Birch-Hirschfeld*, Lehrbuch der Anatomie. 2. Aufl. Leipzig 1885. — *Chiari*, Gumma der Hypophyse. Dtsch. med. Wochenschr. 1913, Nr. 34, S. 1662. — *Cohn, E.*, Gumma der Hypophyse. Virchows Arch. f. pathol. Anat. u. Physiol. **240**, 452. 1923. — *Feit*, Über hypophysäre Kachexie. Med. Klinik 1920, Nr. 16, S. 421. — *Froboese*, Tuberkulöse Erkrankung der Hypophyse. Zentralbl. f. allg. Pathol. u. pathol. Anat. **29**, 145. 1918. — *Jaffé, R.*, Luetische Erkrankung der Hypophyse. Frankf. Zeitschr. f. Pathol. **27**, 324. 1922. — *Mau, C.*, Zwei Fälle von Zwergwuchs. Dtsch. med. Wochenschr. 1923, Nr. 23. — *Oppenheimer, H.*, Gummöse Erkrankung der Hypophyse. Virchows Arch. f. pathol. Anat. u. Physiol. **104**, 306. 1886. — *Schmidt, M. B.*, Verhandl. d. dtsch. pathol. Ges. 1903, S. 205. — *Sokoloff, Al.*, Gumma der Hypophyse. Virchows Arch. f. pathol. Anat. u. Physiol. **143**, 333. 1896. — *Stroebe, H.*, Gumma der Hypophyse. Zieglers Beitr. z. allg. Pathol. u. pathol. Anat. **37**, 455. 1905. — *Virchow, R.*, Über die Natur der konstitutionell-syphilitischen Affektionen. Virchows Arch. f. pathol. Anat. u. Physiol. **15**, 299. 1858. — *Weigert, C.*, Gummiknoten der Hypophyse. Virchows Arch. f. pathol. Anat. u. Physiol. **65**, 223. 1875.

Ein Fall von atypischem tuberösem Myxödem*).

Von

Prof. P. Pawloff,

Direktor der Klinik für Haut- und Geschlechtskrankheiten der Medizinischen Hochschule in Moskau.

Mit 3 Textabbildungen.

(Eingegangen am 20. März 1924.)

Das allgemein bekannte Bild des Myxödems ist in der letzten Zeit durch die Beobachtung durchaus eigenartiger Erscheinungsformen bereichert worden. Es fanden sich so weitgehende Abweichungen von dem gewöhnlichen Bilde, daß die ersten Beobachter solcher die Erkrankung gar nicht als Myxödem, sondern z. B. als atypische Sklerodermie oder als Myxomatosis, d. h. sekundäre schleimige Degeneration von Neubildungen ansahen [*Dubreuil*[1]), *Reitmann*[2]), *Lewtschenkoff*[3]), *Pellizzari*[4])]. *Dösecker*[5]) war der erste, der auf Grund eingehender Untersuchungen bei einem Falle der *Jadassohn*schen Klinik die vom gewohnten Bilde des Myxödems stark abweichende Krankheitsform in die Gruppe des Myxödems einreihte. Ihm schloß sich *Bogroff*[6]) mit einem Falle an, während *Tryb*[7]) seinem Falle wiederum eine Sonderstellung eingeräumt wissen will.

Die Seltenheit des Krankheitsbildes rechtfertigt wohl die Mitteilung eines von mir im Jahre 1914 beobachteten Falles*).

L. O., 36 Jahre, wird am 21. IX. 1914 in das frühere General-Militärhospital eingeliefert. Die knotenförmigen Verdickungen auf der Stirn und im Gesicht verleihen demselben das Ansehen der Facies leonina. Daher wird der Pat. als leprös angesehen und zunächst in der Isolationsbaracke untergebracht und erst nach einigen Tagen in die von mir geleitete Abteilung für Hautkrankheiten übergeführt.

Anamnese: Familienanamnese ohne Belang. Pat. selbst früher immer gesund. Vor etwa 5 Jahren traten zahlreiche knötchenförmige, den jetzt am Halse und an anderen Körperstellen vorhandenen durchaus ähnliche Geschwülste auf der behaarten Kopfhaut auf. Dieselben gingen unter Zurücklassung kleiner atrophischer Hautstellen von selbst zurück. Sie bereiteten dem Pat. keinerlei Beschwerden, so daß er keine ärztliche Hilfe in Anspruch nahm. Vor etwa $2^1/_2$ Jahren stellten sich von neuem Geschwülste und Verhärtungen der Haut ein, die noch heute bestehen und welchen der Pat. ebenfalls keinerlei Beachtung geschenkt hat. Pat. fühlt sich dabei vollkommen wohl und klagt nur über die starke Schwellung der

*) Die Moulage und die mikroskopischen Präparate des Falles wurden von mir im Jahre 1920 in der Moskauer Venerologischen Gesellschaft demonstriert, als mir der Fall *Dösseckers* noch unbekannt war.

Augenlider, welche deren Bewegung behindert und den Lidspalt soweit verengt, daß das Sehen erschwert ist.

Status praesens: Pat. mittelgroß, von kräftigem Körperbau, in befriedigendem Ernährungszustand. Innere Organe o. B.*). Harn sauer, enthält keinerlei pathologische Bestandteile. Der Allgemeinzustand durchaus befriedigend, keinerlei psychische Störungen.

Die Veränderung der Haut macht sich zunächst durch das eigenartige Ödem des Gesichts, der Nase, der Lippen und besonders der Lider bemerkbar. Die Lider sind halbkugelförmig, wenig beweglich und verdecken einen großen Teil des Augapfels, so daß der Lidspalt stark verengt erscheint. Die Gesichtshaut ist überall blaß und von sehr fester Konsistenz, so daß beim Eindrücken derselben

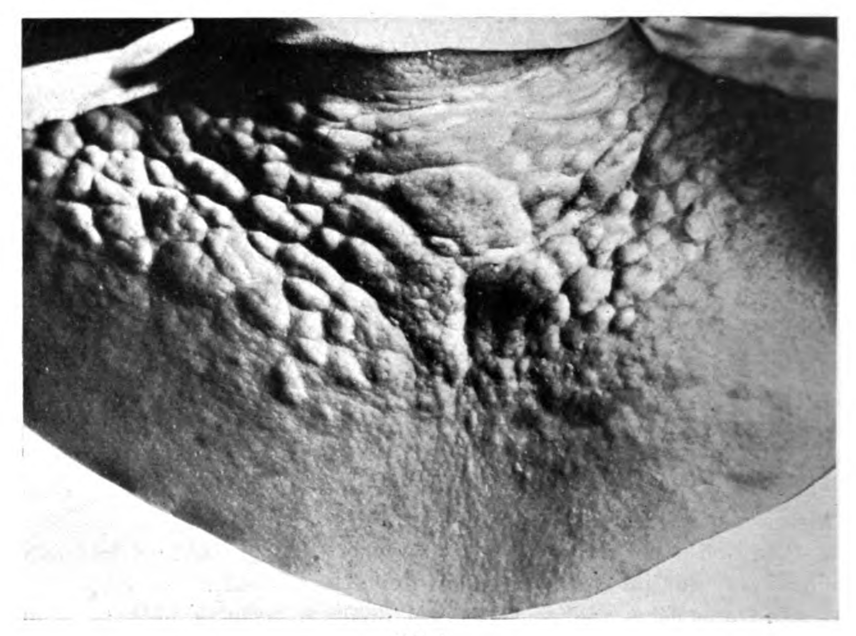


Abb. 1.

keine Delle zurückbleibt. Die Mimik des Gesichts fehlt fast vollständig. Auf der Stirnhaut stellenweise hanfkorn- bis erbsengroße Knötchen, welche etwas heller erscheinen als die umgebenden Hautbezirke. Am Hinterkopfe und in der Scheitelgegend zahlreiche, ziemlich regelmäßig angeordnete linsengroße Stellen von weißerer Farbe, unbehaart, leicht atrophisch. Unterhalb der Haargrenze ist die Haut des Hinterkopfes und des Nackens in einem etwa 3—4 Finger breiten Bezirk gleichmäßig verdickt und blaß, ihre Oberfläche daselbst ist von zahlreichen flachen Furchen durchzogen. Stellenweise finden sich auch hier einzelne halbkugelförmige erbsengroße Knötchen von derber Konsistenz, die heller gefärbt sind als ihre Umgebung. Unterhalb dieser Partie sieht man einen etwa 10 cm breiten Streifen

*) Da die Diagnose in diesem Falle erst auf Grund der mikroskopischen Untersuchung gestellt wurde, als der Kranke bereits nicht mehr zu erreichen war, so ist die Schilddrüse leider nicht sorgfältig genug untersucht worden. Eine Vergrößerung derselben ist jedenfalls nicht bemerkt worden.

mit sehr großen knotigen Gebilden besetzt, die sich vom Hinterkopf über den Nacken auch auf die oberen Teile des Rückens, der Brust und der Schultern erstrecken (Abb. 1). An der unteren Grenze dieses Gebietes werden die Knoten rasch kleiner und gehen fast plötzlich in die verdickte Haut der tieferliegenden Teile des Rückens, der Brust und der oberen Extremitäten über, welche hell gefärbt ist, ein chagrinlederartiges Aussehen zeigt und nur vereinzelte kleine Gruppen der erwähnten knotenförmigen Gebilde aufweist, die, linsen- bis erbsengroß, entsprechend dem Verlauf der *Langer*schen Spaltlinien angeordnet sind. Die Hornschicht über den Knoten ist leicht gespannt und glänzend, die Knoten selbst sehr hart und werden sogar bei andauerndem Druck nicht kleiner. Manche der größeren Knoten zeigen eine mehr gelappte Form. Die Haut des Thorax zeigt ungefähr bis zur Höhe des Nabels das erwähnte chagrinlederartige Aussehen; die Hornschicht zeigt nirgends Desquamation. Die Schleimhaut der Mundhöhle und des Rachens weist keinerlei Besonderheiten auf; die Stimme ist vollständig rein.

Was nun die *Diagnose* dieser Erkrankung betrifft, so konnte auch ohne mikroskopische Untersuchung Lues, Lepra und Tuberkulose ausgeschlossen werden, da alle entzündlichen Erscheinungen fehlten und das klinische Bild durch seine Monotonie imponierte. Gegen Lymphangioma tuberosum sprach der Umstand, daß die geschwulstartigen Knoten dem auf sie ausgeübten Druck nicht nachgaben. Auch als Sklerodermie, wie in den Fällen von *Dubreuil* und *Reitmann* konnte der Fall nicht aufgefaßt werden, da die knotenförmigen Gebilde keinerlei Ähnlichkeit mit der Sklerodermie zeigten. Da zur Zeit der Beobachtung dieses Falles (1914) in der Literatur noch alle Angaben über derartige Beobachtungen fehlten, waren wir auf die mikroskopische Untersuchung angewiesen.

Für die mikroskopische Untersuchung wurde ein Knoten aus dem oberen Teile der Rückenhaut excidiert. Das gewonnene Stückchen wurde in Formalin fixiert, in Alkohol gehärtet und in Celloidin eingebettet; die Schnitte wurden mit Hämatoxylin und Eosin nach *Weigert* und *van Gieson* gefärbt*).

Schon beim Betrachten der Schnitte mit bloßem Auge fällt der scharfe Unterschied zwischen den peripheren, augenscheinlich normalen Teilen, und dem zentralen Herde auf: dieser wölbt sich deutlich halbkugelförmig nach oben und hebt sich außerdem von seiner Umgebung auf den mit Hämatoxylin-Eosin gefärbten Präparaten durch seine blaue Färbung und die feinere, netzartige Struktur ab. Die untere Grenze des Herdes ist weniger scharf von den umgebenden Teilen abgegrenzt. Bei der mikroskopischen Untersuchung zeigt sich das Epithel über dem in der Tiefe gelegenen Krankheitsherde verdünnt und gestreckt, die Papillen abgeflacht. Das Bindegewebe in der Umgebung des Herdes ist zellreicher als normal. Die Capillaren sind zum Teil stark erweitert, ebenso zeigen die Schweißdrüsen eine ziemlich starke Erweiterung der Drüsengänge. Mäßige zellige Infiltration um die erweiterten Capillaren

*) Für die auf meine Bitte hin angefertigten mikroskopischen Präparate spreche ich hiermit Herrn Prof. *S. S. Abramow* meinen besten Dank aus.

der Papillen und in der Umgebung der Talg- und Schweißdrüsen. Auch zwischen den Fettläppchen des Unterhautzellgewebes finden sich stark erweiterte, mit Blut gefüllte Capillaren.

Der durch seine blaue Farbe auffallende Herd im Corium erscheint bei schwacher Vergrößerung (Abb. 2) nach oben hin besonders scharf von den umgebenden Coriumpartien abgegrenzt, wobei der dünne bindegewebige Streifen, welcher den Herd von der Epidermis trennt, stark zusammengepreßt erscheint. In den seitlichen Partien ist der Herd weniger scharf begrenzt, ebenso nach unten zu an der Übergangsstelle



Abb. 2.

zum Unterhautzellegewebe, wo seine Grenze häufig durch normales Bindegewebe unterbrochen wird.

Bei starker Vergrößerung sieht man, daß die bindegewebigen Faserzüge zu einzelnen Fasern auseinandergedrängt und zerrissen sind (Abb. 3). Desgleichen sind auch die *elastischen* Fasern überall, besonders in den zentralen Teilen des Herdes, stark gedehnt und stellenweise sogar zerrissen, so daß sie zum großen Teile nur als kurze Fragmente erscheinen. Die kollagenen und die elastischen Fasern des Herdes scheinen im ganzen in ihrer Struktur nicht verändert und normal gefärbt zu sein. Höchstens läßt sich eine etwas schwächere Färbung der elastischen Fasern des Herdes, besonders beim Vergleich mit den Randpartien, feststellen.

Zwischen den zerrissenen und stark auseinandergedrängten kollagenen und elastischen Fasern findet sich eine gleichförmig erscheinende Masse, welche bei der Färbung mit Hämatoxylin-Eosin blau und bei der Färbung nach *van Gieson* gelb gefärbt erscheint. Bei starker Vergrößerung sieht man, daß diese Masse eine schwammartige Struktur besitzt und aus einem feinen Netzwerk dünner, dunkelblau gefärbter Fasern besteht (Abb. 3). Eingelagert in diese schwammige Masse sieht man in verhältnismäßig geringer Menge meist isoliert liegende, bindegewebige Zellen von ovaler und spindelförmiger, seltener



Abb. 3.

typischer sternförmiger Gestalt und vereinzelte Leukocyten. Die bindegewebigen Zellen erscheinen meist angeschwollen und besitzen einen bläschenartig aufgetriebenen Kern.

Untersucht man bei starker Vergrößerung die den seitlichen Partien des Herdes benachbarten Gebiete, aber auch in größerer Entfernung von ihm gelegene Stellen der mittleren Schichten des Coriums, so finden sich auch hier in geringer Anzahl verschieden große Herde, welche ebenso wie der Hauptherd durch Auseinanderdrängen der bindegewebigen Fasern durch eine charakteristische blaugefärbte schwammige Masse entstanden sind. In nächster Nähe des Hauptherdes finden sich etwas größere Ansammlungen dieser Masse in Form von größeren Höhlen,

welche die Tendenz zeigen, mit dem Hauptherde zusammenzufließen. In größerer Entfernung lassen sich, wenn auch nur selten, kleine spaltartige Räume zwischen den bindegewebigen Fasern nachweisen, welche durch Einlagerung von Schleimmassen entstanden und um die Lymphgefäße angeordnet sind. Nicht selten sieht man auch Ansammlungen von Schleimmassen in den *Lymphgefäßen* selbst, welche überall mehr oder weniger erweitert sind, manchmal so stark, daß sie als regelrechte Lymphangiektasien erscheinen. In der Umgebung solcher erweiterter Lymphgefäße sieht man oft Ansammlungen von bindegewebigen Zellen. Auch in der Umgebung der unterhalb des Herdes gelegenen Schweißdrüsen macht sich eine bedeutende Rarefizierung der bindegewebigen Fasern und Stränge bemerkbar, bedingt durch die dazwischen eingelagerten Mucinmassen.

Wir haben also in dem beschriebenen Falle eine Ablagerung von Mucin zwischen den Fasern des Bindegewebes im Corium und z. T. in den oberen Schichten des Unterhautzellgewebes vor uns; diese Ablagerungen bilden einen großen geschwulstartigen Herd und außerdem eine Reihe kleiner Herde, welche sich nur bei starker Vergrößerung erkennen lassen.

Daß hier keine Degeneration des kollagenen Gewebes in Schleimgewebe, sondern eine *Ablagerung* von mucinöser Masse zwischen den Fasern des kollagenen und elastischen Gewebes vorliegt, ist bei näherer Betrachtung des großen tumorartigen Herdes und auch der kleineren Herde zu erkennen. Überall sieht man, daß die Mucinmassen das Grundgewebe nur auseinanderdrängen, während dieses sowohl seiner Menge, als auch seinen chemischen Eigenschaften nach unverändert geblieben ist. Der Umstand, daß das Grundgewebe überall scharf vom neuen Gewebe, welches dasselbe verdrängt, getrennt ist und nirgends Übergänge in seinem chemischen Verhalten zeigt, spricht, wie auch *Dössecker* sehr richtig annimmt, dafür, daß es sich um eine Ablagerung eines neuen Gewebes, nicht aber um eine Degeneration des Grundgewebes in Schleimgewebe handelt *(Dössecker, Lewtschenkoff* u. a.).

Was nun die Frage betrifft, ob das Mucin aus dem Blute oder aus der Lymphe abgesondert wird, so haben wir in unserem Falle außer Zellanhäufungen in der Umgebung der Gefäße des Coriums, mehr oder weniger bedeutende Erweiterungen der Venen und Capillaren der Papillen und nicht selten auch bedeutende Erweiterungen der Lymphgefäße der mittleren Coriumpartien beobachtet; dabei fanden sich vielfach in den erweiterten Lymphgefäßen Ansammlungen von Mucinmassen, welche dieselbe Struktur und Farbe, wie im Hauptherde zeigten. Diese Beobachtung kann bis zu einem gewissen Grade als Beweis dafür angesehen werden, daß auch der Lymphstrom an der Ablagerung des Mucins in der Haut beteiligt ist. Auch finden sich im beschriebenen Falle einige

Hinweise darauf, daß auch eine Ablagerung des Mucins aus dem Unterhautzellgewebe stattfinden kann, da wir außer einer ziemlich reichlichen Mucinablagerung in den oberen Schichten desselben auch eine recht bedeutende Erweiterung der Capillaren des Fettgewebes feststellen konnten. Für diese Annahme spricht auch bis zu einem gewissen Grade das Gesamtbild der mikroskopischen Veränderungen unseres Falles: Da der große Herd oben und an den Seiten scharf von seiner Umgebung abgegrenzt erscheint, sich aber nach unten, gegen das Unterhautzellgewebe hin, weniger scharf vom normalen Gewebe abgrenzt, so erhält man den Eindruck, daß sich das Mucin von unten her aus dem Unterhautzellgewebe auf dem Wege der Lymphbahnen ausbreitet; beim Aufsteigen in die oberen Schichten trifft das Mucin auf den passiven Widerstand des straffen Coriums und der Epidermis, wodurch die scharfe Grenze des mit Schleimmassen angefüllten Herdes nach oben und nach den Seiten und das Zusammengepreßtwerden der obersten Coriumschichten erklärt wird, während in den unteren Partien, in welchen der Eintritt neuer Mucinmassen erfolgt, die scharfe Begrenzung fehlt.

Abschließend kann ich, da in dieser Beziehung jedes Material fehlt, nichts über die Ätiologie des beschriebenen Falles aussagen. Ich möchte jedoch darauf hinweisen, daß aus der Anamnese und den Narben auf der behaarten Kopfhaut hervorgeht, daß die beschriebenen Veränderungen im Laufe der Zeit verschwinden können, wobei auf der Haut Erscheinungen zurückbleiben, deren Umfang vom Grade der mechanischen Zerstörung abhängt, welche durch das eingelagerte und das Gewebe auseinanderdrängende Mucin gesetzt worden sind.

Literatur:

[1]) *Dubreuil*, Ann. de dermatol. et de syphiligr. 1906, Nr. 5, VII. Serie, S. 4. — [2]) *Reitmann*, Arch. f. Dermatol. u. Syphilis **92**, 417. 1908. — [3]) *Lewtschenkoff*, Journ. russe des maladies cutanées et vénériennes **19**, H. 2 1910 (russisch). — [4]) *Pellizzari*, VII. Internat. Dermatologenkongreß, Rom 1912. — [5]) *Dössecker*, Arch. f. Dermatol. u. Syphilis **123**, 76. 1916. — [6]) *Bogroff*, Ges. f. Dermatol. u. Venerol. Moskau 1921. — [7]) *Trýb*, Arch. f. Dermatol. u. Syphilis **143**, 428. 1923.

(Übersetzt von Dr. med. *L. v. Holst*, Moskau).

Einige Beobachtungen über experimentelle Pigmenterzeugung durch Arsenzufuhr (nach Versuchen an grauen Mäusen)[1].

Von

Privatdozent Dr. **B. Lipschütz.**

(Eingegangen am 31. März 1924.)

In früheren Arbeiten[2]) über die Entstehung des experimentellen Teercarcinoms hat sich mir die graue Maus als ausgezeichnetes Versuchsobjekt für das Studium einer Reihe gesetzmäßig auftretender makro- und mikroskopisch nachweisbarer Pigmentveränderungen erwiesen. Es lag daher nahe, bei dem gleichen Tier Untersuchungen über experimentelle Pigmenterzeugung durch Einverleibung anderer Substanzen vorzunehmen, denen — gleich dem Teer — in der Genese des Carcinoms von jeher auf Grund klinischer Beobachtungen und zuletzt auch auf Grund spärlicher, später zu erwähnenden experimentellen Arbeiten zweifellos eine Rolle zuzuschreiben ist. Unter diesen Substanzen steht das *Arsen* in erster Linie.

Bierich[3]) hat weiße Mäuse durch längere Zeit mit subcutanen Arseneinspritzungen behandelt, ohne Carcinombildung zu erzielen. Dagegen gelang es *Leitch*[4]) einmal, durch monatelang fortgesetzte Pinselungen der Haut von Mäusen mit einer alkoholischen Arsenlösung einen verhornenden Plattenepithelkrebs zu erzeugen. Obwohl es sich hier um eine graue, also zur Pigmentbildung befähigte Maus handelte, deren Kayserling-Präparat *Leitch* in Amsterdam demonstrierte, berichtete er nichts über Pigmentveränderungen. In der Aussprache machte ich auf einen kleinlinsengroßen, blauschwarzen, in einiger Entfernung vom Hautcarcinom sitzenden, leicht elevierten Fleck aufmerksam und gab die Anregung zu seiner histologischen Untersuchung.

Auch diese Einzelbeobachtung mußte zu weiteren Untersuchungen über die Pigmenterzeugung durch Arsenlösungen anregen, um so mehr, als Arsenmelanosen beim Menschen selbst bei medikamentöser Verabreichung bisweilen zur Beobachtung gelangen und es daher von Interesse erschien, den Einfluß dieses cancerogenen Faktors auf das optisch leicht differenzierbare Pigmentgewebe bei einem hierfür besonders geeigneten Versuchstier zu studieren.

---

[1]) Ausgeführt mit Unterstützung einer Spende der *Elisabeth-Thompson*-Stiftung.

[2]) Wien. klin. Wochenschr. 1921.

[3]) Zeitschr. f. Krebsforsch. 1922.

[4]) Krebskongreß in Amsterdam. Oktober 1922. Verlag de Bussy in Amsterdam.

In den ersten Versuchen habe ich graue Mäuse mit subcutanen Einspritzungen von Acid-arsenicos behandelt (jeden 2. oder 3. Tag 1 ccm einer 0,01 proz. wässerigen Lösung). Das wurde in der Regel durch viele Monate sehr gut vertragen, und einzelne Tiere haben recht beträchtliche Arsenmengen erhalten (bis zu 4 mg), somit im ganzen ein Vielfaches der tödlichen Dosis. Sie reagierten anfangs mit leichter Gewichtszunahme und histologisch — wie dies auch *Bierich* erwähnt — mit einer deutlichen Akanthose des Epithels; später in der Regel mit Abmagerung.

In einer weiteren Versuchsreihe wurde nach dem Vorgang von *Leitch* durch eine Reihe von Monaten die epilierte Haut grauer Mäuse 2mal wöchentlich mit einer 1,2proz. alkoholischen Lösung von Arsentrioxyd gepinselt. Auch diese Behandlung wurde sehr gut vertragen.

Nach verschieden langen Intervallen wurden kleine Hautstückchen entnommen und den Einfluß der Arsenzufuhr auf das pigmentbildende Gewebe der Haut festzustellen versucht. Dabei ließen sich folgende wichtigere Wahrnehmungen machen:

Im Gegensatz zu den mittels Teerpinselung gewonnenen *gesetzmäßig* auftretenden Pigmentierungen lassen sich bei Arsenzufuhr (Arseneinspritzungen) ausgesprochene individuelle Schwankungen in der Pigmentbereitschaft der Tiere nachweisen. Makroskopisch sind Gewebsveränderungen nur sehr selten festzustellen, die dann auch — in quantitativer Hinsicht — keinen Vergleich mit den Teermelanomen vertragen.

Zunächst konnte bei einem Versuchstier nach 5wöchiger Behandlung (14 Einspritzungen) genau der Einstichstelle entsprechend eine kleine unterstecknadelkopfgroße, grauschwarze Verfärbung der Haut wahrgenommen werden.

Histologisch besteht eine mäßige Hyperkeratose und ausgesprochene Akanthose. Im Corium findet man eine etwas stärkere Vermehrung der Mastzellen.

Das Oberflächenepithel bleibt *pigment*frei, ausgenommen die Einstichstelle und ihre nächste Umgebung. Hier begegnet man einer spärlichen Pigmentbildung im Epithel in Form von kleinen, tiefschwarzen, im Protoplasma der Epithelzellen oft gehäuft nebeneinander kappenförmig dem Kern aufliegenden Granula. Keine Melanoblasten. Die Pigmentbildung betrifft namentlich die Basalzellenschicht, aber auch die höheren Zellagen; Pigment, offenbar in Abstoßung begriffen, findet sich auch im Stratum corneum. Im Corium ist die Zahl der pigmentführenden Zellen nicht vermehrt. Die Follikel sind — entsprechend der Norm — pigmentiert. Daß es sich bei der Pigmentierung des Deckepithels um Melanin handelt, konnte unschwer nachgewiesen werden.

Die scharf umschriebene Lokalisation der Pigmentbildung entsprechend der Einstichstelle und ihrer nächsten Umgebung spricht zweifellos für einen innigen Zusammenhang des Prozesses mit der Art der Vorbehandlung bzw. der injizierten Substanz. Es scheint daher, daß die Arsenlösung dort, wo sie mit Epithelzellen innig in Berührung kommt, einen besonderen Einfluß auf die Zellen ausübt, der sich nach einiger Zeit optisch als autochthone Pigmentierung derselben äußert. Dabei muß es dahingestellt bleiben, ob der Pigmentbildung eine Steigerung des Fermentgehaltes des Epithels (der Dopaoxydase *Blochs*) oder eine stärkere Zufuhr von Propigmenten zugrunde liegt.

Die weitere Beobachtung dieses Versuchstieres hat zu folgenden bemerkenswerten Einzelheiten geführt:

1. Entsprechend den einzelnen Einspritzungsstellen, die in geringer Entfernung voneinander auf dem hinteren Abschnitt der Rückenhaut lagen, bildeten sich nach wenigen Wochen kleine, höchstens halbstecknadelkopfgroße, matt grauschwarze, mit verwaschenen Rändern versehene Fleckchen aus. Mikroskopisch entsprachen sie in mäßigem Grade verdickten und deutlichst pigmentierten Epithelabschnitten, während im übrigen das Deckepithel stets unpigmentiert war. Somit konnte auch aus diesen Untersuchungsobjekten der Schluß gezogen werden, daß die innige Berührung der bei der Einspritzung verletzten Epithelzellen mit der Arsenlösung das Auftreten melanotischen Pigments in diesen zur Folge hat;

2. Von besonderem Interesse waren noch weitere Veränderungen an der Haut dieses Tieres. Nach 90tägiger Vorbehandlung fanden sich an der ventralen Schwanzseite in geringer Entfernung von der Schwanzwurzel 2 Efflorescenzen, etwa $^1/_2$ cm voneinander entfernt: die eine ein stecknadelkopfgroßes, tiefschwarzes, kaum eleviertes, rundliches, scharf umschriebenes Knötchen, die zweite fast dreimal stecknadelkopfgroß, knötchenförmig, deutlich eleviert, dunkelgrau und derb.

Histologische Untersuchung: das verdickte, mit einer stark ausgeprägten Hornschicht versehene Epithel ist deutlich pigmentiert, namentlich in umschriebenen Anteilen der Basalzellenschicht, viel weniger in den höheren Zellagen. Bei einigem Suchen auch spärliche Langerhanssche Zellen. Im Corium hier und da reichlicheres Pigment. In den tieferen Anteilen der Cutis ringsum ein längliche Epithelcyste, über deren Genese ich zu keiner einwandfreien Auffassung gelangen konnte, besonders reichliche Pigmentansammlung. Die pigmentführenden Zellen sind von länglicher, unregelmäßiger Form, mit langen Fortsätzen versehen und verlaufen in größeren Zügen rings um die erwähnte Epithelcyste, in deren Wand stellenweise ebenfalls Pigment nachzuweisen ist.

Das histologische Ergebnis stimmt somit mit dem klinischen Befund überein: zum Teil beträchtliche Pigmentierung sowohl des Deckepithels als auch der Cutis. Dieses Pigment ist zweifellos Melanin (Prüfung mit Argentum nitricum und mit Bleichmitteln).

Die Maus ging am 140. Versuchstag unter starker Abmagerung ein. Der makroskopische Befund an den Parenchymorganen ohne Belang.

Fassen wir die hier mitgeteilten Beobachtungen zusammen, so glaube ich nicht allein die an den Einspritzungsstellen beobachteten dunkelgrauen Hautverfärbungen, sondern auch die tiefschwarzen und zum Teil auch elevierten Efflorescenzen des Mäuseschwanzes als Folgezustände der vorausgegangenen intensiven Arsenbehandlung ansehen zu dürfen.

Diese Beobachtung ist in zwei Hinsichten von Interesse: einmal stellt sie ein Analogen zu bekannten Pigmentierungsvorgängen dar,

wie sie auch beim Menschen zuweilen nach längerem Arsengebrauch bemerkt werden; ferner sind die melanotischen Efflorescenzen des Schwanzes als Ausdruck der durch die Arsenbehandlung bedingten Störung des normalen Pigmentstoffwechsels zu deuten, die sich in der Ausbildung von Pigmentierungen auch an Stellen weit entfernt von dem Injektionsort kundgibt. Daß wir diesen ausgesprochenen Pigmentveränderungen bisher nur bei einem Versuchstier begegnet sind, ist offenbar auf eine besondere individuelle Disposition desselben zurückzuführen, ähnlich wie wir ja auch nicht bei jedem mit Arsen vorbehandelten Menschen Arsenmelanose beobachten. Bemerkt muß hier noch werden, daß das Tier im Gegensatz zu den anderen in gleicher Weise vorbehandelten Mäusen, wie oben erwähnt, stark abmagerte, somit auf die Arseneinspritzung anscheinend schwer reagierte.

Natürlich dürfen aus diesen spärlichen Versuchsergebnissen keine weitgehenden Schlüsse gezogen werden, doch schien es mir von einigem Interesse, die zum erstenmal im Experiment erhobenen Befunde, die ich bei einem für Carcinom besonders disponierten Tier mit Hilfe eines ausgesprochenen carcinogenen Agens (Arsen) erzielen konnte, in Kürze zu notieren. Im Zusammenhang mit dem bisher ebenfalls nur bei einer einzigen grauen Maus experimentell erzeugten *Arsencarcinom* (*Leitch*) dürften die mitgeteilten Arsenpigmentierungen einige Beachtung verdienen, da durch diese Versuche — ähnlich wie ich[1]) dies beim Studium der experimentellen Erzeugung des *Teer*carcinoms der Maus ausführlich dargelegt habe — der Einfluß des carcinogenen Agens auf das pigmentbildende Gewebe der Haut demonstriert wird. Alle diese Beobachtungen werden vielleicht als Wegweiser für eine wissenschaftlich exakte Erklärung der *Entstehung* des Carcinoms herangezogen werden können.

Im Anschluß an diese Untersuchungen habe ich es auch unternommen, den Einfluß der *Arsenpinselungen* der Haut grauer Mäuse auf den Pigmentgehalt letzterer festzustellen. Im Gegensatz zu den Versuchsergebnissen bei der mit Arsen injizierten Maus konnte ich bei einzelnen mit Arsen gepinselten Tieren eine Vermehrung des in den tieferen Coriumschichten gelegenen autochthonen Cutispigmentes feststellen, während eine Beteiligung des Deckepithels am Pigmentierungsvorgang regelmäßig vermißt wurde.

[1]) Zeitschr. f. Krebsforsch. 1923.

Beiträge zur Klinik und Histologie des Lupus erythem. acutus.

Von

Privatdozent Dr. O. Grütz.

(Aus der Dermatologischen Universitätsklinik in Kiel. [Direktor: Prof. *Klingmüller*].)

(*Eingegangen am 16. April 1924.*)

In einer größeren zusammenfassenden Arbeit über den gegenwärtigen Stand unseres Wissens vom Lupus erythemadotes haben kürzlich *Ehrmann* und *Falkenstein*[1]) den akuten Formen des L. e. eine besonders eingehende Würdigung und wesentliche Bereicherung durch Mitteilung zahlreicher wertvoller Eigenbeobachtungen zuteil werden lassen. Es liegt angesichts der größeren Erfahrung *Ehrmanns* nicht in unserer Kompetenz und auch nicht in unserer Absicht, über die Berechtigung seiner Einteilung des L. e. a. in eine Diskussion einzutreten. Vielmehr sollen hier zunächst zwei eigene Beobachtungen mitgeteilt werden, die die Kasuistik des L. e. ac. in manchem Punkte ergänzen und durch manche Besonderheiten ihres klinischen und histologischen Bildes gewisse Erörterungen über die Eigenart des Krankheitsbildes des Lupus erythematodes acutus, wie wir sie sehen, gerechtfertigt erscheinen lassen.

1. Fall. 17jähr. Primaner. Vater, Mutter und 22jähr. Schwester gesund. September 1920 38° Fieber, Schmerzen und starke Schwellung der rechten Wade, 2 Wochen im Bett. Ende Oktober 1920 Lymphgefäßentzündung an der Innenseite des l. Oberschenkels, wieder 2 Wochen im Bett. Gleichzeitig „rote Stellen" an der Stirn. Im Dezember auch an den Händen rote Stellen. Allmählich weitere Ausbreitung derselben im Gesicht und an den Händen. Behandlung durch den Hausarzt mit Chrysarobin und Röntgenbestrahlung, vor 2 Wochen auf der rechten Wange wesentliche Verschlimmerung.

15. III. 1921. Kräftig, guter Ernährungszustand. Seborrhoe cap. mit fettigen Schuppen. Das Gesicht bis zur Stirnhaargrenze von einem diffusen hochroten Ausschlag befallen, der sich über beide Wangen, Schläfen, äußere Hälfte der Augenbrauen und Vorderseite der Ohrmuscheln, nach unten bis über den Unterkieferrand erstreckt und auch die Nase, das Kinn sowie die Gegend hinter den Ohren in Form fleckiger, zum Teil miteinander konfluierender Herde bedeckt; auf diesen hier und da einige festhaftende Schuppen. Außerdem Wangen, Schläfe, äußere Teile der Augenbrauen und Vorderseite der Ohrmuschel in größerer Ausdehnung mit silberglänzenden festhaftenden Schuppen belegt, die am Rande etwa stecknadelkopfgroß sind, im übrigen aber in mehr oder weniger zusammenhängender Auflagerung auf den beschriebenen Partien einen ziemlich gleichmäßigen Überzug bilden. Nach dem Rande zu lassen sich teilweise Schuppen-

---

[1]) Arch. f. Dermat. u. Syphilis **141**, Heft 3.

fetzen abheben. — Auf den Streckseiten der Hände derselbe Ausschlag, der an den Daumen auf die Beugeseite, am Zeige- und Kleinfinger auch die Außenseite übergreift. Über den Metakarpo-Phalangealgelenken I, II, III und V konfluieren die Entzündungsherde zu größeren tief infiltrierten Platten, über denen die Haut mit braunroten rissigen Schorfen und festhaftenden Schuppenfetzen bedeckt ist. Über den Streckseiten der Grundphalangen polsterartige, blaurote, pernionenähnliche Infiltrate mit flachen Hautnekrosen. — Die Nagelbetten schuppig aufgelockert. Übrige Haut o. B. *Schleimhaut* (Prof. *Zimmermann*): Die Rötung, Schwellung und Abschilferung der Haut greift an beiden Nasenseiten kontinuierlich auf den Nasenvorhof über, rechts mehr als links. Im rechten Vestibulum nasi, am vorderen Teil des Septums, die Schleimhaut etwas infiltriert, dort eine tiefe Rhagade, Borkenbildung. Links keine Schleimhautveränderung, dagegen auch hier im Vorhof, soweit das äußere Integument reicht, ähnliche Veränderungen wie an der Gesichtshaut. An der Schleimhaut des harten Gaumens, ziemlich symmetrisch in Ausdehnung und Lage, eigentümlich glatte, feuchte, leicht streifige und fleckförmige Rötungen, mit zahlreichen kleinen, gelbweißen Stippchen wie bespritzt. Keine Ulceration. Zahnfleisch über dem r. oberen Prämolaris I und II und dem Molaris I ebenfalls umschrieben und ziemlich intensiv gerötet und etwas geschwollen, an einer Stelle kleiner weißlicher anscheinend fibrinöser Belag im Bereich eines Epitheldefekts. Gingivitis marginalis, übrige Mund- und Rachenhöhle sowie Kehlkopf o. B. *Probeexcision* aus der Schleimhaut des harten Gaumens. *Herz* o. B. Lungen (Prof. *Schittenhelm*): Auscultation und Perkussion negativ. Röntgenplatte: deutlich vermehrte Hilus- und Lungenzeichnung, besonders vom linken Hilus bis in die Spitze hinein, Tbc.-Verdacht! Möglicherweise alte Lungenspitzenaffektion auf tuberkulöser Basis. Abdomen o. B. Blutbild: Rote Blutkörperchen 4,340,000. Hgl. 76%. Weiße Blutkörperchen 3900. Polynucleäre neutrophile Leukocyten 68%, kleine Lymphocyten 17%, große Lymphocyten 10%, eosinophile 3%, Mastzellen —, Übergangsf. 2% Tuberkulin-Reaktionen 15. III. 1921: Pirquet, ferner: r. Oberarm 0,5 mmg A. T., l. Oberarm 0,5 mmg bovines Tuberkulin. 16. III. 1921 Pirquet negativ, auf beiden Armen starke positive Intracutanreaktion(rechts 2 cm Durchmesser, links $3^1/_2$ cm Durchmesser des Reaktionsherdes).

Auf der Brust ist eine frische Aussaat linsen- bis erbsengroßer, hellroter, etwas infiltrierter und erhabener Flecken aufgetreten. Pasta Zinci mollis. — Zur unspezifischen Immunisierung in zweitägigen Abständen intraglutäale Injektionen von je 0,5 Ol. Terebinth. (10% in Ol. Olivar.). 24. III. 1921 Pat. auffallend schläfrig. Schüttelfrost, Temperatur 39,1°, leichte Bronchitis. Aufgenommen. Terpentininjektionen ausgesetzt. 25. III. 1921 Temperatur 40,4°, Lungen: diffuses Knisterrasseln. Der Kürze wegen seien die Einzelheiten der symptomatischen Therapie übergangen und nur die wichtigsten Tatsachen mitgeteilt. 30. III. 1921 Temperaturen zwischen 38,5° morgens bis 39,8° abends. Alle 2—3 Tage Balnacidvollbäder, wegen Progredienz der entzündlichen Hauterscheinungen im Gesicht Kamillenteeumschläge. Im Urin vorübergehend geringe Mengen Albumen; Urobilin, Urobilinogen und Sedimentbefund immer negativ.

5. IV. Die Haut der *Stirn, Wangen und Nase* weniger entzündlich, völlig glatt, über den Augenbrauen noch hellrot. Nach der Stirnhaargrenze zu beginnende bräunliche Verfärbung. *Linkes Ohr:* Aus dem Gehörgang fließt gelber Eiter, der sich durch Spülen leicht entfernen läßt. Spiegelung des Trommelfells zeigt keinen Reflex desselben. Hammergriff eingezogen, eine Perforation ist weder zentral noch randständig feststellbar. In den unteren Quadranten ist jedoch das Trommelfell akut entzündlich gerötet. Der äußere Gehörgang ist diffus entzündet, der Warzenfortsatz ohne Druckempfindlichkeit, die Bewegung der Ohrmuschel wenig schmerzhaft. *Rechtes Ohr:* Der äußere Gehörgang ist trocken, etwas verengt, mit Schuppen

ausgekleidet. Trommelfell eingezogen. An der Schrapnellschen Membran leichte Blutung, Warzenfortsatz unempfindlich. Auf beiden Ohrmuscheln borkige Auflagerungen, nach deren Entfernung leichte Blutung. *Nase:* Vestibulum beiderseits trocken, atrophisch, mit blutigen Borken belegt. Auf der Wangenschleimhaut unmittelbar ober- und unterhalb des rechten und linken Mundwinkels unregelmäßig begrenzte linsengroße, speckig geschwürige, flache Herde. Schleimhaut sonst sehr anämisch. Am Übergang vom harten zum weichen Gaumen pfennigstückgroßes flaches Geschwür mit blaurotem Entzündungshof und diffusen peripheren rötlichen punktförmigen Erhabenheiten. Oberhalb der Molaren und Prämolaren links ein dreieckiges speckiges oberflächliches Geschwür von 2 cm Länge, das mit seiner Spitze nach der Medianlinie des Gaumens weist. *Zungen*wurzel in der Mitte derb hyperkeratotisch. Follikel diffus geschwellt, treten an der Zungenspitze als kleine Kegelchen hervor. *Lippen* sehr trocken, stark injiziert und entzündet, teilweise mit braunen Krusten bedeckt. Die Haut am *Kinn* weniger entzündet, zeigt keine Hyperkeratosenbildung mehr. *Hals:* Unterhalb des rechten Ohrläppchens teils inkrustierter, teils aus kleinmakulösen gruppierten Efflorescenzen bestehender Entzündungsherd in Größe eines Fünfmarkstückes. Linke Halsseite frei. Über dem r. Schulterblatt in der Fossa supraspinata gleichfalls ein querovaler 3 cm im Durchmesser haltender exanthematischer Herd, der sich aus linsen- bis pfennigstückgroßen Maculae zusammensetzt. *Brust:* Über dem Sternum und den seitlichen Brustpartien die makulösen Efflorencenzen zum größten Teile konfluiert, über die linke Brustwarze hinaus fortschreitend. Auf dem Manubrium sterni eine pfennigstückgroße Ulceration. *Extremitäten:* Auf den Streckseiten beider Ober- und Unterarme, ausgehend von den talergroßen Erythemherden der intracutanen Tuberkulinimpfung, ulnarwärts auf die Beugeseiten etwas hinüberreichend, diffuse, follikulär angeordnete stecknadelkopfgroße entzündliche Papelchen mit kleinen Hornkegeln. Die Hände frei von Epitheldefekten, aber stark erythematös, infiltriert und stellenweise schuppend. Im wesentlichen ähnliche Veränderungen zeigen die allerdings nur sehr spärlich affizierten Zehen beider Füße. 9. IV. Temperatur dauernd 39—40°. Lokal Borsalbe, Fortsetzung der Terpentinölinjektionen, täglich 0,4 ccm. 13. IV. Stark benommen, Temp. 40,4°, Puls 140, klein, unregelmäßig, extrasystolisch. Lumbalpunktion; Liquorbefund: Lymphocyt. $1 \cdot {}^{11}/_{32}$, Nonne —, Nißl $^{1}/_{2}$, Hämolysin — K. —, Goldsol R. —, WaR. bis 0,75 —. Nach der Punktion schwerer Kollaps, 10 ccm Ol. camphoratum. 14. IV. 37,8. 15. IV. 39,6°. Blutkulturen. Trommelfelle beiderseits hochentzündlich, rechts spontan perforiert, zentral deutliche Pulsation des Trommelfelles. Pararentese des l. Trommelfelles im oberen hinten Quandranten. 18. IV. 37—38°. Blutkulturen steril geblieben. Haut und Schleimhauterscheinungen zeigen auffälligen Rückgang. Gesicht braunrot pigmentiert, nicht mehr sehr infiltriert, vereinzelte normale Hautinseln, die stellenweise schuppen. Mandelschleimhaut anämisch, Geschwüre bis auf das am Gaumen abgeheilt. Naseneingang mit Borken bedeckt, Schleimhaut der Nase atrophisch. Zungenwurzel hyperkeratotisch, die Papillen sind spitzkugelförmige Hügelchen. Die Brusthaut schuppt stellenweise stark; an Stelle der früheren erythematösen Herde Pigmentflecke vorhanden. An den Streckseiten der Oberarme bestehen die spitzkegeligen Efflorescenzen noch fort. Die Hände anscheinend völlig geheilt bis auf fleckiges Erythem an Stellen der früheren Ulcerationen. 19. IV. Ein suprafascialer Absceß am Oberschenkel wird gespalten. Fascie schmutzig grau verfärbt. Probeexcision eines frischen papulösen Herdes vom l. Oberarm. 22. IV. 37,5—38,5°. Subjektives und objektives Befinden erheblich besser. WaR. negativ, Sachs-Georgi-R. negativ. 25. IV. Temp. 39,2°, Schmerzen im Processus mastoideus links. Aufmeißelung wird in Erwägung gezogen. 26. IV. Allgemeinzustand sehr schlecht, sehr benommen. Reflexe nicht auslösbar.

Ohroperation wird noch aufgeschoben, da das Fieber auch durch die Dermatose erklärt werden kann. Liquorbefund: Lymphocyt. 0, Nonne —, Nißl 1, WaR. bis 0,75 —, Goldsol-R. schwach positiv (1 : 80 violett). Pat. wird im Laufe des Tages wesentlich besser und klarer. 27. IV. Fieber fällt. 28. IV. morgens 37,5°. Husten! Lungenuntersuchung: Bronchopneumonie beider Unterlappen. Blut: Widal auf Typhus und Paratyphus negativ. Bakteriol. Harn- und Stuhluntersuch. negativ. Wegen zunehmender Herzschwäche Campheröl. Das Blutbild vom 8. III. bis 28. IV. 9 mal untersucht, zeigte, daß die Erythrocytenzahl sich allmählich von 3,4 auf 2,4 M. verminderte, während der Hgl-Gehalt immer etwa 50% betrug. Leukocyten immer um 8 Tausend herum, erst 26. und 28. IV. Anstieg auf 10400 bis 13600, polyn. Leuko weist 89%, Lympho etwa 10%, Mastzellen 1%, eosinoph. 0. 30. IV. 38,4. Zunehmende Unruhe und Benommenheit. 1. V. 1921 Exitus.

Sektionsbefund (Prof. *Berblinger*): Abgeheilter (?) Lupus erythematosus acutus. Bronchopneumonische Herde in beiden Lungen. Hydrops der serösen Höhlen. Dilatation des linken Herzventrikels. Otitis media purulenta beiderseits, eitriger Katarrh der Nebenhöhlen der Nase. Abscesse am r. Oberschenkel. Tuberkulose der mesenterialen Lymphknoten. Allgemeine Anämie und Kachexie.

2. V. *Tierversuche:* Bei der Sektion gewonnene Mesenterialdrüsen fein zerkleinert, in 15 proz. Antiformin gelöst. Das mit NaCl gewaschene Sediment 3 Meerschweinchen intraperitoneal injiziert. Ein Tier starb nach einigen Tagen an interkurrenter Seuche, ein zweites ging am 13. VII., das dritte am 6. IX. 1921 ein. Bei beiden fand sich: Milz, Leber und Omentum stark von Tbc.-Knoten durchsetzt, in Quetsch- und Schnittpräparaten Tuberkelbacillen positiv.

Histologische Untersuchung der Probeexcision.

I. *Excisionsstück (15. III. 1920) vom harten Gaumen;* Die Zellagen des Rete Malpighi außerordentlich vermehrt zeigen das Bild der Acanthose. Der Papillarkörper ödematös, die Retezapfen, vielfach eng zusammengedrückt, ragen nur als schmale Leisten in die Tiefe. Dichte kleinzellige Infiltration in der Papillarschicht, stellenweise in das Stratum germinativum eindringend, dessen Kontinuität durch von Leukocyten, bzw. Lymphocyten erfüllte vakuoläre Räume unterbrochen ist. Die Wanderzellen dringen nur an einzelnen Stellen in die unteren 2—3 Zellschichten des Stratum spinosum, das in seinen oberen Lagen außer den Erscheinungen der Alteration cavitaire keine auffälligen Veränderungen zeigt, vor. Das kleinzellige Infiltrat im Papillarkörper besteht überwiegend aus Lymphocyten, weniger aus Leukocyten. Im Bereich der durch das Infiltrat zerstörten Partien des Stratum germinativum sieht man zwischen den Infiltratzellen große gequollene, aus dem Zellverband vielfach anscheinend völlig gelöste Epithelzellen mit zur Seite gedrücktem, teilweise sichelförmigem ganz exzentrischem Kern. Andere derartige Zellen zeigen starke pyknotische Zerfallserscheinungen an den Kernen. — In Cutis und Subcutis starke Ödeme und Gefäßerweiterungen. In den geringen perivasculären Lymphocyteninfiltraten Plasmazellen in mäßiger Zahl. — Die elastischen Fasern in den ödematösen Partien stark rarefiziert, im übrigen aber wohlerhalten und in normaler Anordnung.

II. *Excidierter papulöser Herd vom Oberarm (19. IV. 1921).* Das Rete Malpighi stellenweise auf 1—2 Zellschichten reduziert, so daß das Bild einer hochgradigen Atrophie der Epidermis vorherrscht. Zahlreiche follikuläre, aus geschichteter Hormasse bestehende Hornpfröpfe, in deren Bereich die Epidermis zu äußerster Dünne atrophiert ist. Dort sind die Retezapfen völlig verstrichen, und die unterste Zellschicht trägt nicht das Gepräge der Keimschicht, sondern besteht aus abgeplatteten Zellen mit blasigem Kern. Vakuoläre Degenerationserscheinungen im atrophischen Stratum spinosum sehr häufig. Im Papillarkörper mäßiges Ödem, geringe kleinzellige Infiltration. Plasmazellen fehlen. Auffallenderweise sind

Ödem und kleinzellige Infiltration gerade in den Randpartien am stärksten ausgebildet. Hier greift das Ödem der Papillarschicht auch auf die anscheinend normalgebaute Epidermis über. Die elastischen Fasern weisen in ihren feineren Ausläufern im Papillarkörper einen mehr oder weniger starken Schwund auf, während die gröberen Äste teils unverändert, teils etwas gequollen erscheinen. An einigen Stellen fällt auch eine dichtere Verfilzung der Elasticafasern in der subpapillaren Schicht auf, die den Eindruck des Beginns knäuelartiger Zusammenballung macht. Degeneration der elastischen Fasern im Sinne der Umwandlung in Elacin ist — mittels der Unnaschen Färbemethoden — nirgends nachweisbar. Auch Pigment ist weder in der Epidermis noch in der Cutis in nennenswerter Menge nachweisbar.

Zum Schluß muß noch ein *Nachtrag zur Familienanamnese* als besonders interessant hinzugefügt werden. Der 42jähr. Bruder des Pat. hat seit 2 Jahren unterhalb des l. Ohres einen pfennigstückgroßen Lupus-erythematodes-Herd, der rotviolett, schuppig, ein deutlich wallartiges Randinfiltrat aufweist. Ohrmuscheln und Ohrränder beiderseits schuppend, atrophisch. Am Nasenrücken links vorn 2 kleinlinsengroße Erythematodesinfiltrate. Seine Tochter hat „Bauchdrüsen". Leider war die weitere Beobachtung dieser Pat., die auf dem Lande wohnen, nicht möglich.

Epikrise: Bei einem kräftigen Jüngling traten ungefähr gleichzeitig mit einer Lymphangitis am Bein vor 6 Monaten die ersten Herde einer Hauterkrankung in Form von geröteten Bezirken an der Stirn auf, die im Laufe der nächsten Monate auf den Händen, im Gesicht und auf der Brust immer stärkere Ausbreitung annahm und nach Chrysarobin bzw. Röntgenbehandlung eine außerordentliche Verschlimmerung erfuhr. Die Dermatose, die nach Tuberkulin deutlich positiv reagierte bzw. danach in neuen Herden exacerbierte, griff auch auf das Naseninnere und die Mundschleimhaut über. Eine besondere Beteiligung des Drüsenapparates war in vivo nicht zu erkennen. Unter ständigem Fieber von sehr wechselnder Höhe und unter fortschreitendem körperlichem Verfall führte die Erkrankung innerhalb der nächsten 6 Wochen zum Exitus an Pneumonie, während der Hautbefund in den letzten Wochen vor dem Tode sich auffallend besserte und stellenweise das Bild völliger Ausheilung darbot. Die Sektion ergab in der Hauptsache außer der Pneumonie noch eine Otitis media purulenta und eine Tuberkulose der Mesenterialdrüsen, die auch durch positive Tierimpfung einwandfrei verifiziert wurde. — Besonders bemerkenswert ist die Tatsache, daß der ältere Bruder des Patienten an einem Lupus erythematodes discoides litt, und daß das Kind dieses Bruders offenbar mit einer mesenterialen Tuberkulose behaftet war.

2. Fall. Sophie D., 55 Jahre, Arbeiterfrau. Anamnese: Seit einigen Jahren leidet sie an Arthritis deformans. Vor etwa 7—8 Monaten habe sie sich auf Anraten einer Nachbarin Gesicht und Arme von Bienen stechen lassen, weil sie davon Heilung erhoffte. Es entstand eine sehr starke Schwellung und Entzündung, die zwar nach einiger Zeit zurückging; anschließend entwickelten sich aber neue entzündliche Erscheinungen der Haut der Hände und des Gesichts, dazu eine beiderseitige Conjunctivitis und Stomatitis. Während es gelang, nach einigen Wochen die Schleimhauterscheinungen zu heilen, blieb die Dermatose unverändert. Seit 1 Woche erneute Verschlimmerung des Zustandes, daher Überweisung in die Klinik.

Befund 27. XI. 1922: Dürftig ernährte krank aussehende Frau. Innere Organe: o. B. *Haut:* Die Haut beider Wangen gerötet, derb geschwollen, auf dem Nasenrücken sowie um die Lippen schmutzig braune festhaftende Borken. Gegen Augenbrauen- und Schläfenpartien hin ist die Rötung scharf, gegen Hals und Brust zu unscharf begrenzt. Stellenweise feine Teleangiektasien in den Randpartien. Auf den Wangen oberflächliche kleinfetzige Schuppung; über dem rechten Jochbein gruppierte follikuläre Hyperkeratosen. — Starke Conjunctivitis beiderseits. Noch stärker entzündlich gerötet und infiltriert ist die Haut beider Hände, Unterarme und der distalen Drittel der Oberarme, überall unter mäßiger Bevorzugung der Streckseiten, von denen die Haut sich stellenweise in großen oberflächlichen Schuppen ablösen läßt. Unter diesen Schuppen liegt die neugebildete mattrosafarbene, sehr zarte Haut. Auf den Streckseiten der Vorderarme fallen gut abgegrenzte unregelmäßige, bis walnußgroße Entzündungsherde auf, in deren Bereich die Epidermis dunkelrot, rauh und die Lederhaut sehr tief, anscheinend bis in die Subcutis hinein, infiltriert ist. Die Haut beider Fußrücken dick und rauh, leicht teigig geschwollen. Kein eigentliches Ödem. — Die Pat. klagt über Brennen und Jucken in den befallenen Hautpartien. Schleimhaut: Außerordentlich starke, stinkende Stomatitis mit schmierigen Auflagerungen an der Zahnfleischgrenze, die Rachenschleimhaut gerötet, das Gebiß sehr schadhaft. Temperatur 37,6°. Keine auffallende Vergrößerung der Lymphdrüsen. Blutbild: Erythrocyten 4300000, Hgl. 70%, Leukocyten 12400, polynucl. neutroph. 79%, kleine Lympho 18%, eosinoph. 1,5%. große mononucl. 0,5%, Mastzellen 0,5%, Übgf. 0,5%. Urin: Alb. —, Urobilinogen —, Sed.: o. B. Therapie: Gesicht und Arme Kühlsalbe, (Eucerin, Ag. Calc., Ol. Lini $\widetilde{aa}$). 29. XI. Tuberkulin-*R.* je $^1/_{10}$ mmg bovin. und humanes Tuberkulin intradermal in die Oberarme, je $^2/_{10}$ mmg subcutan 30. XI.: alle Reaktionen negativ, auch keine deutliche Herdreaktion. Temp. 38° abends. *Probeexcision* aus walnußgroßen intensiv geröteten, schuppenden und tief infiltriertem Entzündungsherd der Streckseite des l. Vorderarmes. 3. XII. Temperatur auf 39° angestiegen. 5. XII. Temp. 37° Tuberkulin wie früher. 6. XII. Tbc.-Reaktionen negativ. (WaR. und Sachs-Georgi-R. negativ.) *Probeexcision* von 4 Hautstreifen aus der Grenze zwischen gesunder und kranker Haut des l. Oberarmes.

Um jede Reizwirkung auf die anscheinend höchst irritable Dermatose zu vermeiden, nur Vaselinverband der Haut. 12. XII. Wesentliche Besserung im subjektiven Befinden. Auch der Hautbefund ist günstiger. 20. XII. Weitere Besserung. Stomatitis im Abklingen. 31. XII. Seit 6 Tagen Temperaturschwankungen zwischen 36,5 bis 38° bei völligem Wohlbefinden der Pat. Urin: o. B. 2. I. 1923 39°. Subjektiv keine Beschwerden. Lunge: Links hinten diffuses Rasseln und Giemen, keine Schallverkürzung. 3. I. 40°. Diffuse Bronchitis. Puls 120°, kräftig und regelmäßig. Brustwickel, Aspirin, Mixt. solvens. 4. I. Temp. 38—39°. Viel Husten ohne Auswurf. Puls wird unregelmäßig, Dyspnöe. Die erkrankten Hautpartien sind inzwischen glatt und schuppenfrei geworden, das Infiltrat größtenteils verschwunden. Die Epidermis ist noch sehr gerötet, im Gesicht und auf den Händen und Unterarmen sehr atrophisch und von feiner Fältelung.

5. I. Puls 150, dünn und irregulär. Hypostase in beiden Unterlappen. Verlegung in Med. Klinik, dort 9. I. Exitus.

Sektionsbefund: Croupöse Pneumonie im linken Unterlappen, Bronchopneumonie des rechten Unterlappens. Fibrinöse Pleuritis beiderseits, fibrinöseitrige Bronchitis. — Die bronchialen Lymphdrüsen zeigen erhebliche Schwellung und starke Anthrakose. Bauchhöhle, abgesehen von Gallensteinen, o. B., auch keine Mesenterialdrüsen. Trotz besonderer Beachtung der Drüsen keine Anzeichen von Tuberkulose nachweisbar. — Arthritis deformans. Schilddrüse atrophisch.

Histologische Untersuchung der Probeexcision.

I. *Herd von der Streckseite des l. Oberarmes.* Epidermis überall außerordentlich atrophisch. Stratum corneum verbreitert, Keratohyalinschicht meist gut erhalten. Stachelzellen und Keimschicht ist auf wenige Zellagen reduziert, Intercellularräume durch ein gegen die Cutis hin immer stärker werdendes Ödem erweitert. Vakuoläre Degeneration im Bereich der Stachelzellenschicht. Mitosen in spärlicher Zahl. Papillen größtenteils verstrichen. Im Stratum germinativum finden sich neben mäßigem Ödem und wohlgefärbten Kernen auch Partien, in denen die Zellen ganz ungewöhnlich gequollen, ihre Kerne zur Seite gedrückt und schlechter färbbar sind. An derartigen Stellen dringen auch Wanderzellen zwischen die Zellen des gelockerten Zellverbandes ein. Auch jene langgezogenen, wie plattgedrückte Spindelkerne von Bindegewebszellen aussehenden, stark tingierten, vielfach stäbchenartigen Gebilde finden sich hier häufig, die nach *Jadassohn* beim L. e. sehr häufig, wenn auch nicht ausschließlich, vorkommen. — In der Subpapillarschicht und den tieferen Schichten der Cutis und Subcutis starkes Ödem des Bindegewebes und Erweiterung der Lymph- und Blutgefäße. Die Faserzeichnung des Bindegewebes, teilweise durch Quellung verwaschen, ist an solchen Stellen nach van Gieson schlecht färbbar und zeigt mit polychromem Methylenblau gefärbt ausgesprochene Metachromasie. — Sehr geringe diffuse kleinzellige meist lymphocytäre Infiltration. Mast und Plasmazellen fehlen. Die elastischen Fasern in den Papillen und in der subpapillaren Schicht auf weite Strecken hin zerstört, in Cutis und Subcutis nur in manchen Bezirken merkbar geschädigt. Die elastischen Fasern in den oberen Schichten geben die normale Elastinfärbung, in den tiefen Schichten lassen sie Umwandlung in Elacin erkennen. — Pigment fehlt in Epidermis und Cutis so gut wie ganz. An den Gefäßen der Subcutis fällt eine starke Erweiterung auf, im übrigen sind Veränderungen an den Gefäßen nicht nachweisbar.

II. *Excision von vier Hautstreifen aus verschiedenen Gebieten des Oberarmes von der Grenze zwischen kranker und gesunder Haut.* Die Haut ist überall äußerst atrophisch, besonders an den spärlichen Follikeln, die von Hornpfröpfen erfüllt sind. Die Papillen fast völlig verstrichen, Retezapfen nur in Rudimenten vorhanden. Stellenweise ist die Epidermis stärker ödematös, und in dem zugehörigen Cutisabschnitt findet sich neben einem ebenfalls starken Ödem mäßige kleinzellige Infiltration. Auch die übrigen Cutispartien sind ödematös, aber fast ganz frei von Infiltrat, das sich nur um die Gefäße herum in spärlichem Maße, meist als Lymphocyten mit vereinzelten Plasmazellen vorfindet, Bindegewebszeichnung, kollagenes Gewebe wie bei Schnitt I, nur sind die elastischen Fasern hier viel weitgehender zerstört.

Die Untersuchung des Sektionsmaterials (Lunge, Bronchialdrüsen und Mesenterialdrüsen) ergibt keinen Anhalt für Tuberkulose.

Epikrise: 55jährige Arbeiterfrau, die niemals vorher eine Hauterkrankung gehabt hatte, ließ sich vor 7—8 Monaten auf Grund eines Volksglaubens zur Heilung einer Arthritis deformans Bienenstiche auf Gesicht und Armen beibringen, die eine offenbar bald abheilende heftige Entzündung hervorrufen. Auf demselben Terrain entstand dann nach einigen Wochen eine hartnäckig fortschreitende Hauterkrankung unter dem Bilde eines ausgedehnten Erythema perstans, in dessen Bereich stellenweise, wie im Gesicht, follikuläre, für Lupus eryth. typische Hyperkeratosen und festhaftende borkige Schuppenauflagerungen, bzw., wie auf den Armen, ziemlich umschriebene tiefere In-

filtrationsherde der Haut bestanden. Nur teilweise, nämlich an der Stirn und den Schläfen hatte die Dermatose die für Lup. eryth. charakteristische scharfe Begrenzung, während sie an den meisten Stellen allmählich in die normale Haut überging. Eine Beteiligung der Drüsen konnte nicht festgestellt werden, die Tuberkulinreaktionen verliefen völlig negativ. Das Allgemeinbefinden erfuhr keine schwere Beeinträchtigung, obgleich die Temperatur meistens zwischen 37—39° betrug. Nur in einem etwa 10 Tage langen Zeitraum herrschten normale Temperaturen vor, worauf sofort wieder die stark wechselnden Körpertemperaturen einsetzten, die bis zu dem etwa 6 Wochen nach der Einlieferung eintretenden Exitus an Pneumonie anhielten. Die Dermatose zeigte in den letzten 3 Wochen vor dem Tode lebhafte Tendenz zur Abheilung unter ausgedehnten Atrophien im Gesicht und an den Armen. Die Sektion ergab trotz genauer Nachforschung keinen Anhalt für Tuberkulose.

Wir müssen zunächst feststellen, daß beide Fälle, die nach *Ehrmann-Falkenstein* in die zwei verschiedenen Gruppen hineingehören würden, sehr viel gemeinsame Züge tragen. Die Exacerbation ist offenbar bei beiden durch Irritation bzw. Trauma ausgelöst, beim ersten Fall durch Chrysarobin- bzw. Röntgenbehandlung, beim zweiten Falle durch die Bienenstiche. Daß es sich in letzterem Falle lediglich um eine direkte Folgewirkung der Bienenstiche handelt, halten wir nach der anfänglichen Abheilung der akuten Entzündung, nach der erst sehr viele Wochen bzw. Monate später erfolgenden Ausbildung von deutlich für L. e. sprechenden Symptomen, endlich nach dem histologischen unbedingt für L. e. a. sprechenden Befunde für ausgeschlossen. Vielmehr dürfte die durch die Bienenstiche verursachte Entzündung das Terrain für die Exacerbation des L. e. a. vorbereitet haben.

Derartige Traumen sind auch von anderer Seite als bedeutungsvoll für Entstehung und Ablauf der L. e. a. angegeben worden. So z. B. schloß sich in einem der *Ehrmann-Falkenstein*schen Fälle an eine entzündliche Schwellung der Hände und Arme nach einem Nadelstich der Ausbruch des L. e. a. an, bzw. es wurden von irgendwelchen geringfügigen Traumen betroffene Stellen später atrophisch, auf dem Kopf auch haarlos. Übrigens verzeichnet die Anamnese auch in unserem ersten Falle ungefähr gleichzeitig mit dem Auftreten der ersten Herde das Lup. e. disc. eine Lymphgefäßentzündung am Oberschenkel.

Eine weitere Gemeinsamkeit unserer Fälle ist das Auftreten des Erythema perstans faciei. Nur ein Postulat desselben scheint bei unserem Fall 2 nicht ganz erfüllt. Nach *Ehrmann-Falkenstein* zeigt das Erythema perstans nur am 1. Tage keine scharfe Begrenzung, die sich dann in den nächsten Tagen aber um so bestimmter ausprägen soll. In unserem Falle 2, der ja als „reiner“ L. e. a. anzusehen ist, bildete sich nur partiell im Gesicht die charakteristische scharfe Begrenzung aus. Die häufig beobachtete Verbindung mit Seborrhöe ist nur im ersten Falle

ersichtlich. — Besonderer Erwähnung bedarf noch der Schleimhautbefund in unseren beiden Fällen.

Die Bildung von kleinen gelblich roten Fleckchen der Schleimhaut mit geröteter Umgebung finden wir auch in einem Fall von *Ruete* beschrieben, sie scheinen den „gelbweißen Stippchen und fleckförmigen bis streifigen Rötungen“ unseres Falles 1 sehr ähnlich zu sein. Daßsich daraus ulceröse Prozesse entwickeln können, wie sie auch *Klingmüller*, der in seinen Fällen ebenfalls auf Gaumen und Lippenschleimhaut Entzündungsherde beobachtete, besonders erwähnt, ist wohl kaum als eine Besonderheit anzusehen. Leider finden sich in der Literatur nur wenig Beobachtungen über die Schleimhautbeteiligung verzeichnet.

Trotzdem das Allgemeinbefinden der beiden Patienten in ganz verschiedenem Maße beeinträchtigt war — der Fall 1 war schließlich schwer marantisch, der Fall 2 dagegen durchaus in guter Verfassung —, kam es bei beiden zum Exitus an Pneumonie.

Die Regellosigkeit des Verhaltens gegenüber Tuberkulin, die man fast als charakteristisch für L. e. bezeichnen kann, finden wir ebenfalls in unseren Fällen wieder. Beim ersten findet sich in der Sektion eine Mesenterialdrüsen-Tbc., die als solche durch positive Tierimpfung erhärtet wird; die Tuberkulinempfindlichkeit desselben, das gleichzeitige Vorkommen eines L. erythem. beim Bruder, einer Mesenterialdrüsen-Tbc. beim Kinde dieses Bruders hatten ja schon in vivo wichtige und interessante Hinweise dafür gegeben, daß hier irgendeine Beziehung zur Tuberkulose bestehen könnte. — Im zweiten Falle auch bei genauer Untersuchung keine Spur von Tuberkulose, so daß der die Sektion ausführende Patholog, auf die Wichtigkeit des Nachweises einer Tuberkulose hingewiesen, die Bemerkung machte, eine so tuberkulosefreie Leiche habe er selten gesehen! Um eventuellen späteren Einwänden, wie sie z. B. *Ehrmann-Falkenstein* gegen einen *Klingmüller*schen Fall erhoben haben, vorzubeugen, sei bemerkt, daß von einer Sepsis in diesem Fall bestimmt keine Rede sein kann, da alle Charakteristica dafür in vivo und bei der Sektion fehlten. Wie ist dieser auffallende Gegensatz des Befundes hinsichtlich Tbc. bei so großer Einheitlichkeit eines neuerdings mit immer größerer Übereinstimmung ätiologisch auf Tuberkulose zurückgeführten Krankheitsbildes zu deuten?

Nachdem bekanntlich *Jadassohn* in seiner klassischen Arbeit über den L. e. die Beweise für eine tuberkulöse Ätiologie des L. e. noch als ungenügend erachtet hatte, setzen sich neuerdings *Ehrmann* und *Falkenstein* mit großer Überzeugungskraft für den rein tuberkulösen Ursprung des L. e. ein und formulieren ihre Ansichten mit manchmal, wie uns scheint, nicht ganz zureichender Begründung dahin, daß der L. e. durch verschieden weit abgebaute, auf dem Blutwege aus inneren Herden, höchstwahrscheinlich den Drüsen, in die Haut verschleppten Tuberkelbacillen entstünde, daß er also eine Tuberkelbacillen-Sepsis sei, und daß schließlich bei den akuten Formen bei genauer Untersuchung immer ein rezenter Tuberkuloseherd nachweisbar sei. Für die chronische Form des L. e. glauben die Autoren in 98,4% das Vorhandensein einer sicheren oder wahrscheinlichen tuberkulösen Affektion nachgewiesen zu haben.

Es sei unumwunden zugegeben, daß ein negativer Sektionsbefund hinsichtlich Tuberkulose gar nicht mit *absoluter* Sicherheit eine Tuberkulose auszuschließen gestattet. Es erscheint uns aber nur schwer vorstellbar, daß „kryptogene" Infektionsherde, wie wir sie nennen wollen, so große Bacillenmengen beherbergen sollen, wie sie zur Erzeugung einer Sepsis doch zweifellos notwendig wären. Und wenn wir schon für den Fall 1 die Möglichkeit der Entstehung des L. e. a. durch eine septische Ausschwemmung von Bacillen nicht abstreiten wollen, so möchten wir das doch für den Fall 2 mit seinem gänzlich negativen Befund sehr in Zweifel ziehen.

Ehrmann und *Falkenstein* neigen der Vorstellung zu, daß durch das Blut aus anderen Herden verschleppte Tuberkelbacillen oder deren Splitter im Gewebe abgebaut werden und eine Tuberkulotoxin-Entwicklung aus dem im Abbau befindlichen Bacillenleibe erfolge. Diese könne aber erst erfolgen, wenn die Wachshülle gelöst sei. Daher sei auch ein färberischer Nachweis der Bacillen im Schnitt nicht zu erwarten, da der Tubelkelbacillus, wenn er einen L. e. verursache, schon abgebaut sein müsse. Diese Vorstellungen von *Ehrmann* und *Falkenstein* sind im Hinblick auf den histologischen Befund schwer in Einklang zu bringen mit den Resultaten ven *Lewandowskys* experimentellen Untersuchungen, die doch gerade beim tuberkulösen Organismus eine ganz bestimmte typische Reaktionsart des Gewebes auf eine septische Tuberkelbacilleninvasion nachweisen, von der wir beim L. e. a. nicht das geringste sehen. Es ist ja schon von *Jadassohn* scharf hervorgehoben worden, daß die Histologie des L. e. vom Bilde der echten Tuberkulose völlig abweicht, und gelegentliche sehr seltene Befunde von epitheloidähnlichen Zellen bzw. Riesenzellen (*Ruete*, *Bornemann* u. a.) reichen nicht aus, diesen wohl feststehenden Gesamteindruck zu korrigieren. Man wird zugeben können, daß die Wirkung von Bacillen, die sich im Abbau befinden, im Gewebe möglicherweie eine andere sein mag als die von originären Bacillen, und daß sie vielleicht nicht die typische Bildung tuberkuloider Gewebsstrukturen hervorrufen —, obwohl das nach den vielfachen und gründlichen histologischen Untersuchungen von Reaktionsherden auf Tuberkulin, in dem ja praktisch sicherlich sehr viel abgebautes Bacillenmaterial enthalten ist, nicht für sehr wahrscheinlich zu halten ist. Auch die bekannten neuerdings von *Ehrmann* bestätigten Versuche von *Bloch* und *Fuchs* mit dem aus Lup.-eryth.-Herden gewonnenen Gewebsextrakt, der, tuberkulinempfindlichen Pat. (mit Haut- bzw. Drüsentuberkulose) intradermal injiziert, stets tuberkuloide Strukturbilder hervorrief, sprechen nicht für eine derartige prinzipiell andersartige Wirkung von abgebautem Bacillenmaterial. Immerhin hätte hier die experimentelle Forschung, um in diesem Punkte zu völliger Klarheit zu gelangen, noch eine wichtige Lücke auszufüllen, und es sollten Versuche mit abgebauten Tuberkelbacillen, wie sie von *Bloch* bereits begonnen sind, auf breiterer Basis fortgeführt werden. Andererseits haben die positiven Serienimpfungen von *Bloch* und *Fuchs* dargetan, daß in den L.-e.-Herden nicht *nur* abgebaute Bacillen, die im Tierkörper wohl kaum zur Vermehrung kommen würden, sondern auch unveränderte Tuberkelbacillen vorkommen müssen. Und trotzdem reagiert das Gewebe völlig atypisch auf dieselben, so daß histologisch zwischen dem L. e. und den übrigen Hauttuberkulosen eine scharfe Trennungslinie zu ziehen ist, während im histologischen Bilde zwischen einem doch noch echte Tuberkelbacillen enthaltenden Lup. erythem. discoides und dem Lupus eryth. acutus, der nach *Ehrmanns* Ansicht wohl überwiegend durch ihrer Hülle entkleidete und deshalb volle Toxinwirkung entfaltende Tuberkelbacillen hervorgerufen wird, kein prinzipieller, sondern nur ein gradueller Unterschied besteht.

Um das der Tuberkulose gegenüber grundsätzlich andersartige histologische Bild beim L. e. und L. e. a. mit der nötigen Schärfe hervorheben zu können, seien die histologischen Merkmale, die sich aus unseren Fällen und dem Studium der Literatur ergeben, noch einmal kurz zusammengefaßt. Die Veränderungen in der Epidermis bieten kein besonders charakteristisches Bild. Eigentümlicher dagegen berühren die Veränderungen im Corium. Während beim L. e. discodies eine ziemlich starke Infiltration des Papillarkörpers und der tieferen Schichten der Cutis die Regel bildet, eignet den akuten Fällen des L. e. auch im Stadium der frischen Exacerbation eine eigentümliche Armut an Infiltratzellen, während das Ödem und degenerative Vorgänge am kollagenen Gewebe und am Elasticaapparat sich immer stärker ausprägen. Es finden sich bei der akuten Form nur ganz geringe perivasculäre, teilweise auch periglanduläre Infiltrate, die durchweg aus Lymphocyten, manchmal auch vereinzelten Mastzellen und Plasmazellen, die übrigens auch fehlen können, bestehen. Tuberkuloide Strukturen werden in der Regel völlig vermißt, nur *Ruete* fand in einem Fall von Erythema perstans faciei „tuberkelartige Knötchen". Das Excisionsmaterial unserer Fälle gestattet besonders gut das Studium der Elasticaveränderungen, da unsere Stücke nicht aus dem Gesicht excidiert sind, wo bekanntlich bereits in relativ jugendlichem Lebensalter schon normalerweise Degenerationsvorgänge am Elasticaapparat zu beobachten sind. Wir fanden ausgedehnte Degeneration der elastischen Fasern, Quellungen, knäuelartige Aufrollungen und vor allem Veränderungen im färberischen Verhalten, die nach *Unna* eine Umwandlung in Elacin erweisen. Es ist weiterhin kein Zweifel, daß in den älteren Stadien die Charaktere der Atrophie der Epidermis, der Degeneration und der Zellarmut der ganzen Cutis sich immer mehr ausprägen, so daß das ohnehin auch anfangs nur ganz spärlich vorhanden gewesene Infiltrat später ganz verschwindet. Die in späteren Stadien wie auch in unserem Fall 1 häufig auftretenden Pigmentveränderungen sollen hier weiter keine Berücksichtigung erfahren, da sie auch fehlen können. *Ehrmann* und *Falkenstein* sahen aber Hyperpigmentierungen, hauptsächlich in der Umgebung rückgebildeter Herde ziemlich regelmäßig, meistens an den Händen. Wir konnten auch histologisch kaum nennenswertes Pigment bei unseren Fällen nachweisen. Wahrscheinlich lag das am relativ frühen Stadium, in dem wir excidierten.

Wenn man den Ablauf des Lup. e. a. also histologisch verfolgt, so drängt sich einem geradezu der Eindruck auf, daß dabei ein elementares Element des Entzündungsvorganges fehlt; wir sehen stark alterative Vorgänge, mehr oder minder ausgeprägte exsudative Prozesse, aber *das dritte wesentliche Element der Entzündung, die proliferativen Vorgänge, fehlen so gut wie vollständig* — und gerade dies scheint mir bisher überhaupt keine oder

keine besonders betonte Beachtung gefunden zu haben. Es ist eine unter den Pathologen wohl allgemein anerkannte, hauptsächlich auf *Marchand* und seine Schule zurückführende Anschauung, daß die Zellen der entzündlichen, insbesondere der lymphocytären Infiltrate sich zusammensetzen aus solchen, die aus den Blut- und Lymphbahnen in das Gewebe eingewandert sind, und solchen, die histiogenen Ursprunges sind. Daran, daß das Mesenchym selbst einen großen aktiven Anteil an der Zellproduktion der entzündlichen Infiltrate nimmt, daß Lymphocyten, Plasmazellen, Mastzellen u. a. histiogen aus dem Mesenchym entstehen können, kann nach den Arbeiten von *Marchand, Maximow, Herzog* u. a. kein Zweifel bestehen. Diese aktive Mitwirkung des Mesenchyms spielt sicherlich bei der Eindämmung bzw. Beseitigung irgendwelcher schädigender Einflüsse eine außerordentlich wichtige Rolle. Was sehen wir nun davon beim Lupus erythemotades acutus? Am Mesenchym lediglich alterative bzw. degenerative Vorgänge, aber in der Regel keinerlei aktive funktionelle Mitwirkung des Mesenchyms am Erkrankungsprozeß, wie wir das in klassischer Weise bei der Tuberkulose mit ihrem Reichtum an Lymphocyten-, Epitheloiden-, Plasma- und Riesenzellenbildung beobachten können. Das histologische Bild des L. e. a. erweckt also ganz den Eindruck, als ob eine sehr *weitgehende funktionelle Insuffizienz des Mesenchyms* vorläge. Vielleicht wäre es möglich, die Lösung des Problems von dieser Seite aus zu versuchen, die einer experimentellen Bearbeitung sicher nicht unzugänglich ist. Die Fragestellung wäre zunächst dahin zu präzisieren: Wie reagiert das Bindegewebe des Lupus-eryth.-Kranken, bzw. speziell bei L. e. acutus, im Vergleich zu dem anderer auf Reize verschiedener Art? Auch hier sind die Anfangsschritte schon getan, indem *Bloch* bei Erythematodespatienten Tuberkelbacillenemulsion injizierte, wonach tuberkuloide Strukturen entstanden. Aber dieser Versuchsausfall braucht weder zu überraschen noch zu entmutigen, da uns ja die Natur auch besser noch als das Experiment zeigt, daß mit Lupus erythematodes sich Lichen scrofulosorum, Tuberkulide, tuberkulöse Lymphome, Lupus vulgaris usw. kombinieren können, wie wir aus zahlreichen Mitteilungen wissen. Jedenfalls erscheint uns eine experimentelle Vorarbeit auf einer solchen zunächst eng umschriebenen Basis für die Anbahnung eines Verständnisses der bisher so rätselhaften Krankheitsvorgänge beim L. e. a. aussichtsvoller als die Schaffung konstruktiver Theorien, wie sie z. B. vor einiger Zeit *Gennerich* zur Erklärung der Pathogenese des L. e. a. aufgestellt hat, eine Theorie, bei der eine unbewiesene These durch eine andere ebenso unbewiesene „gestützt" wird. Es erscheint uns, um mit einigen Worten darauf einzugehen, schon nicht angängig, eine derartige Hypothese von der Anaphylaktisierung des Körpers durch heterologisierte Lymphdrüsenzerfallsprodukte und die Auf-

fassung des L. e. a. als einer Anaphylaxie auf der Beobachtung eines einzigen Falles aufzubauen. Unsere Fälle zeigen wenig oder nichts von Erscheinungen, die man evtl. als anaphylaktisch auffassen könnte, keine Spur von fehlender Blutgerinnung, die uns bei den sehr zahlreichen Blutentnahmen hätte auffallen müssen, keinerlei Eiweißausscheidung im Urin, keine Durchfälle usw.; und auch in der Literatur über den Lupus erythematodes acutus kann man bei unbefangener Prüfung kaum weitere Stützen für eine derartige Erklärung finden. In der positiven WaR., die übrigens ebenso wie die Sachs-Georgi-R. in unseren Fällen immer und in der *Ehrmann*schen Zusammenstellung überwiegend negativ befunden wurde, einen „Beweis" für die Überschwemmung des Körpers mit „freigewordenen Fermenten heterologisierter Lymphdrüsen" und darin überhaupt sozusagen den ätiologischen Schlüssel für den L. e. a. zu sehen, das trägt den moderneren physiko-chemischen, sehr viel einfacheren und plausibleren Auffassungen von den Seroreaktionen sehr wenig Rechnung Im einzelnen ausführlicher auf diese Dinge einzugehen, verbietet der Raum.

Es sollte hier an Hand der vorliegenden histologischen Beobachtungen beim Lupus erythematodes acutus nur das Augenmerk darauf gelenkt werden, daß das histologische Bild bei dieser Krankheit durch einen eigenartigen Mangel an proliferativer Fähigkeit des Mesenchyms scharf gekennzeichnet ist, so daß die Fragestellung berechtigt erscheint, ob nicht in einer — vorläufig noch unerklärbaren, vielleicht in gewissem Grade konstitutionellen, vielleicht durch Schädigungen irgendwelcher Art bedingten — funktionellen Insuffizienz des Mesenchyms und der daraus resultierenden Wehrlosigkeit des Gewebes gegen infektiöse Noxen (Bakterien bzw. Toxine) die Grundlage des Krankheitsvorganges beim L. e. a. zu suchen ist. Es ist klar, daß eine derartige Auffassung der Möglichkeit Spielraum läßt, daß der L. e. a. nicht notwendig immer nur auf tuberkulöser Basis entstehen muß, sondern auch andere auslösende Ursachen haben kann. — Wenn aus einer derartigen Betrachtungsweise die experimentelle Forschung neue Antriebe erhielte, dann wäre schon viel gewonnen.

(Aus der Dermatologischen Universitätsklinik in Breslau.)

Zur Statistik der tertiären Syphilis.

Von
Stabsarzt Dr. **Wolfgang Scholz-Sadebeck**,
Div.-San.-Abt. 8, San.-Staffel Breslau,
kommandiert zur Klinik.

Mit 1 Textabbildung.

(*Eingegangen am 16. April 1924.*)

Man hat am Ende des vorigen und am Anfang dieses Jahrhunderts[1]) vielfach versucht, die Syphilis speziell mit Rücksicht auf die tertiären Erscheinungen und ihre Abhängigkeit von der Behandlung statistisch zu bearbeiten. Die Gründe, warum solche Statistiken sehr schwer aufzustellen und zu verwerten sind, sind oft besprochen worden: Unsicherheit der Anamnese bezüglich Infektion und Behandlung, Unmöglichkeit der Zahl der tertiär gewordenen, die nicht tertiär gewordenen gegenüberzustellen usw. Der letzteren Schwierigkeit versuchte zuerst *Raff* an *Jadassohns* Breslauer Prostituiertenmaterial zu begegnen. Der Eindruck, daß eine nach den damaligen Begriffen gute Hg-Behandlung die Häufigkeit der Tertiärerscheinungen herabsetzt, ist nicht allgemein anerkannt worden, soviel auch für ihn sprach. Für die Salvarsanära liegen meines Wissens ähnliche Untersuchungsreihen noch nicht vor. Nach allgemeinem Urteil ist diese für eine solche Statistik noch nicht lang genug, da wir ja wissen, daß die Tertiärerscheinungen sehr spät auftreten können. Trotzdem erschien es berechtigt, schon jetzt einmal einen solchen Versuch zu machen; denn es ist ja bekannt, daß ein großer Teil derjenigen Erscheinungen, die wir als tertiär bezeichnen, sich schon verhältnismäßig früh einstellt. Ganz besonders wird das ersichtlich aus Zusammenstellungen, welche aus dermatologischen Kliniken veröffentlicht worden sind. Es ist selbstverständlich, daß dabei immer nur ein Teil der Späterscheinungen erfaßt wurde, besonders Erkrankungen der Haut, der angrenzenden Schleimhäute, ferner auch noch der Knochen, Hoden usw., während die natürlich viel wichtigere interne Spätsyphilis dabei meist der Feststellung entgehen mußte. Aber einerseits sind die

[1]) Auf die Literatur und auf die Diskussion der Sonderstellung der Lues III gehe ich aus bekannten Gründen nicht ein. Praktisch ist diese Sonderung nicht entbehrlich.

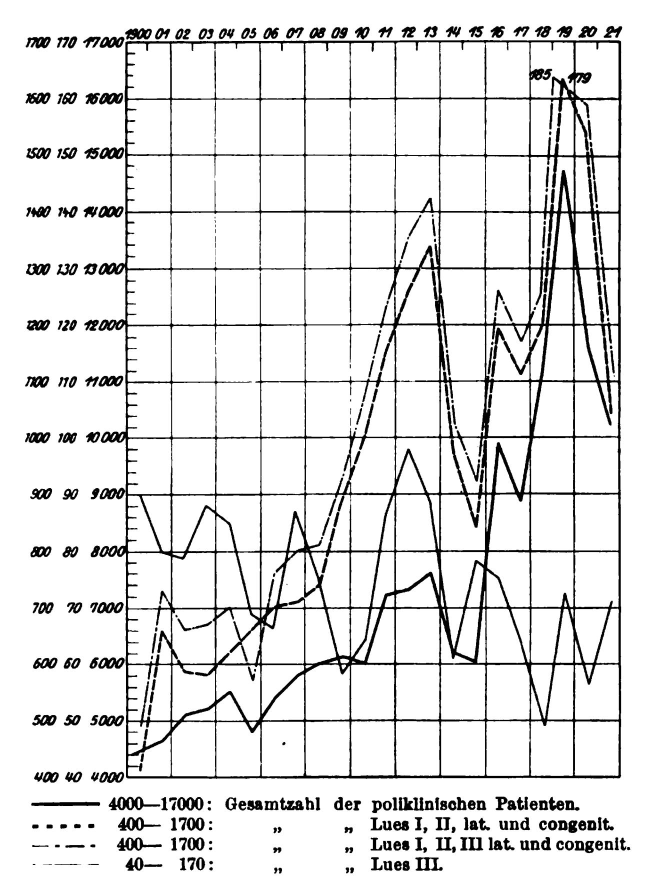
ersterwähnten Symptome doch besonders leicht und sicher nachzuweisen und führen die Patienten oft früh zum Arzt, auf der anderen Seite ist das Material darum brauchbar, weil es ja nur mit den früheren an den gleichen Untersuchungsstellen gewonnenem verglichen werden soll. Es soll damit der Entscheidung der Frage nicht vorgegriffen werden, ob die Salvarsanbehandlung nicht etwa vielleicht, wie einzelne annehmen, eine Änderung im Verlauf der Syphilis und speziell eine Verschiebung der Erscheinungen vom Äußeren in das Innere des Körpers bedingt.

Bei dem Versuch, das Material der hiesigen Klinik zu verwerten, haben sich zu den von jeher bekannten Schwierigkeiten auch noch diejenigen gesellt, welche durch den Krieg bedingt sind. Trotzdem glaube ich, daß die statistische Zusammenstellung, welche ich vorgenommen habe, einer eingehenden Würdigung wert ist, einmal weil sie zeigt, in welcher Weise etwa solche Arbeiten auch jetzt schon vorgenommen werden können, und dann weil sich abgesehen von der Hauptfrage auch noch manche anderen bei dieser Gelegenheit besprechen lassen, für die eine Bereicherung des in der Literatur vorhandenen Materials erwünscht ist.

Zunächst bringe ich als Grundlage in Form einer Kurve die Bewegung der Syphilis in der Poliklinik — alle in die Klinik aufgenommenen Fälle gehen durch die Poliklinik — von 1900—1921, verglichen mit der Frequenz der Poliklinik überhaupt. Dabei sind die Syphilitischen einmal in ihrer Gesamtzahl aufgeführt und dann geteilt in 2 Gruppen: 1. Lues I, II, latens, congenita und 2. Lues III. Die tertiären Erscheinungen waren die gewöhnlich als solche von den Dermatologen bezeichneten, hauptsächlich die Gummata der Haut und Schleimhaut, die tuberösen, tubero-serpiginoulcerösen Formen, wesentlich seltener Erkrankungen der Knochen, der Hoden usw. Sehr selten sind die Fälle mit nur interner Lues (Gefäße). Die Tertiärsyphilitischen werden seit einigen Jahren bei uns immer auf Nerven- und Circulationsorgane fachärztlich untersucht. Die sich dabei ergebenden Nebenbefunde sind aber in dieser Arbeit nicht berücksichtigt. Aus der Zusammenstellung geht hervor, daß von 1900—1910 die Kurven für die poliklinische Frequenz, für die Syphilis im ganzen und für die beiden Syphilisgruppen im einzelnen im wesentlichen konform verlaufen, die für die tertiäre Syphilis freilich besonders unregelmäßig, was bei den für diese natürlich kleineren Zahlen wohl nur zufällig ist. Von 1910—1913 übertrifft der Anstieg der Kurven aller Syphilisfälle besonders stark, der der tertiären Fälle in geringerem Maße den der Gesamtfrequenzkurve; das liegt wohl daran, daß durch die Einführung des Salvarsans der Zustrom der Syphilitischen zu der Klinik, die sehr früh in den Besitz des neuen Mittels kam, besonders groß wurde. Von 1913 an laufen die Kurven der Gesamtsyphilis und der Früh- usw. Syphilis wieder den

Gesamtpoliklinik-Frequenzkurven im wesentlichen parallel. In den Jahren 1914 und 1915 ist eine beträchtliche Abnahme der gesamten Lues festzustellen, die wohl auf den Kriegsbeginn zurückzuführen ist. Von 1916 ab nehmen die Früherscheinungen usw. fast durchweg wieder zu und bleiben in etwa gleicher Höhe bis zum Jahre 1919.

Diese Zunahme der Frühlues vom Jahre 1916 ab hängt mit verschiedenen Momenten zusammen: einmal mit der größeren Zahl der Infektionen der Kriegs-



teilnehmer, dann mit der Tatsache, daß die Klinik damals Lazarett war und fast ausschließlich mit Soldaten — und zwar zum größten Teil mit venerisch Kranken — belegt wurde. Dazu kommt die naturgemäß größere Zahl der infizierten Frauen und Mädchen und die stärkere Frequentierung der Poliklinik überhaupt (Abwesenheit vieler Ärzte, Ungunst der ökonomischen Verhältnisse in der Bevölkerung). Fast all das trifft in erhöhtem Maße für die Zeit der Demobilisierung zu, als die gesamte deutsche Armee mit all den infizierten Heeresangehörigen zurückflutete. 1920—1921 ist eine starke Abnahme der Frühlues zu konstatieren, welche aber der Verminderung der poliklinischen Frequenz parallel geht. Diese selbst ist auf

die bekannten Tatsachen zurückzuführen (Wiederaufnahme der Praxis durch die zurückgekehrten Ärzte, Ausbleiben der Kassenpatienten infolge des Existenzkampfes der Ärzte, Verhältnisse in Oberschlesien usw.).

Während also in den Jahren 1916—1921 die Frühluesfrequenzkurve erhebliche Schwankungen aufweist, nimmt an dieser ganzen Bewegung die tertiäre Lues nicht teil, sondern bleibt ungefähr gleich.

Es lag nahe, anzunehmen, daß dieses Verhalten darauf zurückzuführen ist, daß durch die Vermehrung der frischen Lues in diesen Jahren die Erhöhung der Gesamtfrequenz bedingt sei, und daß die tertiäre Lues nur darum nicht gestiegen ist, weil eben das nichtsyphilitische Material der Klinik an sich eine Steigerung nicht durchgemacht hätte. Die tertiären „Syphilide" der Haut wurden von den Pat. sehr häufig als banale Hautkrankheiten aufgefaßt, würden sich also in ihrer Frequenz nach diesen richten.

Um zahlenmäßig zu erweisen, ob diese Auffassung richtig ist, habe ich für alle Jahre das Verhältnis der Tertiär-Syphilitischen zu der Gesamtfrequenz minus den Früh-Syphilitischen usw. festgestellt. Da ergaben sich folgende Zahlen: 1900: 2,22%; 1901: 2,03%; 1902: 1,79%; 1903: 1,02%; 1904: 1,74%; 1905: 1,37%; 1906: 1,72%; 1907: 1,57%; 1908: 1,29%; 1909: 1,79%; 1910: 1,30%; 1911: 1,30%; 1912: 1,60%; 1913: 1,40%; 1914: 1,16%; 1915: 1,51%; 1916: 0,86%; 1917: 0,80%; 1918: 0,39%; 1919: 0,55%; 1920: 0,55%; 1921: 0,77%. Daraus ergibt sich: Der Durchschnitt 1900—1915: 1,54%; 1916—1921: 0,65%. Das schien also zu beweisen, daß bis 1915 der Durchschnitt der tertiären Fälle im Verhältnis zu dem übrigen nichtsyphilitischen Mat rial wesentlich mehr als noch einmal so groß war als von 1916 an.

Aber auch bei dieser Aufstellung konnte noch ein Fehler vorhanden sein; es konnte nämlich die Zunahme bestimmter Hautkrankheiten, wie Scabies, Pediculosis, Trichophytie und ferner auch der Gonorrhöe und des Ulcus molle, schon einen großen Teil der Zunahme der Pat. mit nicht frühsyphilitischen Erscheinungen bedingt haben. Dann müßte notwendigerweise das Prozentverhältnis der Tertiär-Syphilitischen zu den Nicht-Syphilitischen ein wesentlich geringeres sein. Ich habe daher noch eine weitere Korrektur angebracht, indem ich für 1900, 1905 und von 1910 an für jedes Jahr das Prozentverhältnis der Tertiär-Syphilitischen zu den poliklinischen Kranken abzüglich der Früh- und Latent- usw. Syphilitischen und der eben angegebenen Kategorien berechnet habe. Dabei ergibt sich in der Tat eine Beeinflussung durch die Steigerung der Frequenz an Trichophytie usw. Trotzdem aber bleibt der Unterschied deutlich. Die Zahlen sind folgende:

1900: 4,63%; 1905: 3,16%; 1910: 2,69%; 1911: 3,73%; 1912: 3,88%; 1913: 3,33%; 1914: 2,29%; 1915: 3,00%; 1916: 2,31%; 1917: 2,10%; 1918: 1,2%; 1919: 1,4%; 1920: 1,55%; 1921: 2,13%.

Es zeigt sich also, daß schon von 1914 an, ganz besonders aber von 1918 an die tertiäre Syphilis nicht nur im Verhältnis zur Früh- usw. Syphilis, sondern auch im Verhältnis zu den, soweit wir beurteilen können, vom Krieg nicht wesentlich abhängigen Krankheiten der Haut seltener geworden ist. Nur im Jahre 1921 ist wieder ein Anstieg zu verzeichnen, der vielleicht schon als Nachwirkung des Krieges anzusehen wäre.

Es liegt mir fern, aus diesen Zahlen bindende Schlüsse auf die Gründe dieser relativen Abnahme der tertiären Syphilis in der Poliklinik, dem wohl eine absolute in der Bevölkerung entsprechen müßte, zu ziehen. Gewiß läge der Gedanke nahe, das auf die Einführung der Salvarsan-

therapie etwa 5—7 Jahre vor dieser Abnahme zurückzuführen. Aber dazu reicht das Material ganz gewiß nicht aus. Eine Nachprüfung an anderen Instituten wäre in dieser Beziehung sehr erwünscht.

Ich habe in dieser Statistik natürlich nur solche Fälle von Lues III aufgenommen, die sicher als solche diagnostiziert waren, und bei denen genaue Angaben über vorausgegangene bzw. nicht vorausgegangene Behandlung vorlagen. Nicht mit eingerechnet sind Tabes, Paralyse, Lues cerebri und Lues maligna[1]).

Die einzelnen Ergebnisse, die sich aus meinem Material ergeben, sind folgende: Ich setze zum Vergleich die Zahlen der früheren Statistiken, speziell aus Breslau (*Lion* und *Perls*, zum Teil auch *v. Marschalkó*). Unter 159 260 in der hiesigen Poliklinik von 1900—1921 behandelten sind 22 444 = 14,09% Syphilitische, davon Männer 13 396 = 59,68%, Frauen 9048 = 40,31%. Ganz analog *Lion*: 3200; Männer 1900 = 59,37%, Frauen 1200 = 40,63%. *Perls*: 5172; Männer 2991 = 56,48%, Frauen 2251 = 43,52%.

Gruppe I (Lues I, II, lat. und congenita — letztere meist Frühlues, aber überhaupt recht spärlich, weil sie meist in der Kinderklinik behandelt wird) = 20 806 = 92,70%, davon Männer 12 600 = 60,57%, Frauen 8206 = 39,44%.

Gruppe II. Von den 1638 = 7,3% Tertiären überhaupt: 796 = 5,94% Männer, 842 = 9,3% Frauen tertiärluetisch.

Lion: 237 = 7,4%, davon Männer 128 = 6,7%, Frauen 101 = 8,5% tertiärluetisch.

Perls: 497 = 9,61%, davon Männer 265 = 9,07%, Frauen 232 = 10,31% tertiärluetisch.

Ohne Infektionsanamnese waren 1265 = 77,6% aller Tertiär-Luetischen, davon Männer 509 = 40,2%, Frauen 750 = 59,8%.

(*Lion*: 114 = 48,1%, davon Männer 43 = 37,3%, Frauen 71 = 62,3%. *Perls*: 222 = 44,67%, davon Männer 73 = 27,55%, Frauen 149 = 64,22%. *v. Marschalkó*: 138 = 43,26%, davon Männer 38 = 27,3%, Frauen 100 = 72,7%.)

Auffallend ist hier, daß die *unvermittelte Spätsyphilis in dem Material der gleichen Klinik jetzt soviel größer ist als früher*. Man könnte das so deuten: je geringer die Zahl der in der Frühperiode nicht behandelten Syphilitiker in der Bevölkerung überhaupt wird, um so größer muß die Zahl der unvermittelten, d. h. unbehandelten Fälle unter den Tertiären werden, wenn es richtig ist, daß die Frühbehandlung die Zahl der tertiären Fälle herabsetzt. Wenn die Salvarsanbehandlung die tertiären Erscheinungen mehr unterdrückt als die Hg-Behandlung, dann wäre eine solche Erklärung der erwähnten Differenz noch plausibler, beweisbar wäre aber auch sie nur an einem größeren Material.

Zu den Tertiären mit fehlender Anamnese kommen noch 92 (64 Männer, 28 Frauen), *die, trotzdem sie von einer Infektion wußten,*

---

[1]) Um einen ungefähren Überblick über die Zusammensetzung des Materials zu geben, stelle ich hier die speziellen Diagnosen von 373 Fällen zusammen. Erkrankungen der Haut: 232 = 62,20%; der Mund- und Rachenorgane: 67 = 17,96%; des Herzens: 18 = 4,82%; der Knochen: 17 = 4,56%; der Nase: 14 = 3,74%; der Augen: 2 = 0,54%; der Ohren: 2 = 0,54%; der Muskeln: 17 = 4,56%; der Hoden: 4 = 1,08%.

nicht behandelt waren. Es sind also nur 281 = 17,1% aller tertiär Erkrankten, die behandelt waren, Männer 223 = 13,6%, Frauen 58 = 3,5%. (Auf die Gesamtzahlen der tertiären Fälle berechnet *Lion*: 91 = 34,47%; Männer 58 = 24,77%, Frauen 23 = 9,70%. *v. Marschalkó*: 114 = 35,73%; Männer 68 = 21,32%, Frauen 46 = 14,42%.)

Nach der *Behandlung*, welche die Tertiär-Syphilitischen durchgemacht haben, habe ich sie in folgende Gruppen eingeteilt:

1. Sehr schlecht (1 unvollst. Hg-Kur) Männer 34 = 15,28% } = 19% d. Behand. überh.
   Frauen 21 = 26,23% } = 8,8% d. III Syph. „
   Lion: Männer 31 = 24,4%; Frauen 20 = 18,4 %;
   v. Marschalkó: Männer 28 = 41,2%; Frauen 12 = 26,0 %.
2. Schlecht (1 vollständ. Hg-Kur) Männer 61 = 27,39% } = 25,27% d. Behand. überh.
   Frauen 10 = 17,0 % } = 4,8% d. Tertiär-Luet. überh.
   Lion: Männer 39 = 30,4 %; Frauen 14 = 12,8 %;
   Perls: Männer 63 = 23,77%; Frauen 27 = 11,67%;
   v. Marschalkó: Männer 30 = 44,1 %; Frauen 25 = 54,3 %.
3. Mittelmäßig (2—3 Hg-Kuren) Männer 77 = 34,48% } = 38,1% d. Behand. überh.
   Frauen 16 = 28,37% } = 5,68% d. Tertiär-Luet. überh.
   Perls: Männer 63 = 23,77%; Frauen 27 = 11,67%;
   Lion: Männer 15 = 11,7 %; Frauen 7 = 6,4 %.
4. Leidlich gut (4—5 Hg-Kuren) Männer 20 = 8,96% } = 8,18% d. Behand. überh.
   Frauen 3 = 5,07% } = 1,4% d. Tertiär-Luet. überh.
   Lion: Männer 4 = 4,1%; Frauen 2 = 1,8%.
5. Gut (5 und mehr Hg-Kuren) Männer 9 = 4,01% } = 4,27% d. Behand. überh.
   Frauen 3 = 5,07% } = 0,78% d. Tertiär-Luet. überh.
6. Hg. und Salvarsan: Männer 19 = 8,52% } = 7,88% d. Behand. überh.
   Frauen 3 = 5,07% } = 1,84% d. Tertiär-Luet. überh.
7. Nur Salvarsan: Männer 3 = 1,34% } = 1,78% d. Behand. überh.
   Frauen 2 = 3,44% } = 0,8 % d. Tertiär-Luet. überh.

Dazu muß ich bemerken, daß wir natürlich von unserem jetzigen Standpunkte alle nur mit Hg behandelten als unzureichend behandelt ansehen müssen. Es ist aus den von *Jadassohn*, *Raff*, *Marschalkó* usw. angeführten Gründen klar, daß bindende Schlüsse aus der einfachen Zahl der nicht, schlecht usw. Behandelten unter den Tertiären sich nicht ziehen lassen.

Zu den mit *Salvarsan* behandelten Fällen ist folgendes zu bemerken:

Die Kuren, welche die — im ganzen 27 — Patienten durchgemacht hatten, waren folgende:

1 Salv.-Inj. = 3 Patienten	3,0 Salvarsan = 5 Patienten
2 „ = 4 „	1 Salv.-Kur = 3 „
3 „ = 4 „	2 u. 3 Salv.-Kuren = 3 Patienten
6 „ = 4 „	4 Salv.-Kuren = 1 „

Unzweifelhaft sehr auffallend ist, daß wir überhaupt *so wenig mit Salvarsan Behandelte und noch viel weniger auch nur einigermaßen stark mit Salvarsan Behandelte unter den tertiären Fällen gefunden haben.* Gewiß fehlt auch hier die Gegenüberstellung der mit Salvarsan Be-

handelten und ebenso lange wie die tertiär gewordenen verfolgten Syphilitiker. Nur sie könnte zeigen, in welchem Umfang die Salvarsanbehandlung die tertiäre Lues der von uns speziell berücksichtigten Organe in der uns zur Verfügung stehenden Zeit im Vergleich zur Nicht- und zur Hg-Behandlung verhindert. Wenn wir aber bedenken, daß nach dem früher gesammelten und nach meinem eigenen Material bei Nicht- und bei mit Hg behandelten Syphilitikern typisch tertiäre Erscheinungen speziell der Haut in einem sehr großen Prozentsatz schon innerhalb der ersten 5 und noch vielmehr innerhalb der ersten 10 Jahre eintreten, und daß die Salvarsanbehandlung in immer wachsendem Umfang seit 1910 an der hiesigen Klinik, im städtischen Hospital und von den Fachärzten geübt wird, so ist die Zahl der mit Salvarsan vorbehandelten tertiären Fälle eine ganz erstaunlich geringe.

Für dieses Resultat sind 3 Erklärungen möglich:

1. Das Salvarsan vermindert auch mit der in den ersten Jahren seiner Anwendung geübten Methode das Auftreten tertiärer Erscheinungen.

2. Es schiebt ihr Auftreten wesentlich hinaus; es müßten dann also künftig besonders viele tertiäre Erscheinungen mit längerer Inkubationszeit zur Beobachtung kommen.

3. Die Lokalisation der tertiären Erscheinungen wird in dem Sinne verändert, daß an die Stelle der in den dermatologischen Kliniken beobachteten solche der inneren Organe, des Zentralnervensystems usw. treten. Die definitive Entscheidung dieser Frage kann erst erfolgen, wenn viel längere Zeit und vor allem viel größeres Material auch von seit der Infektion viele Jahre hindurch verfolgten Fällen zur Verfügung steht.

Von großem Interesse ist auch die Frage der *Inkubationszeit* (IKZ) *der tertiären Syphilis*. In bezug auf das relativ frühzeitige Auftreten tertiärer Erscheinungen geben meine Feststellungen im wesentlichen eine Bestätigung der letzten Arbeiten. Die Zahlen sind die folgenden:

Männer (behandelte und unbehandelte):

95 =	33,10%	IKZ	1—5	Jahre
80 =	27,87%	„	6—10	„
45 =	15,86%	„	11—15	„
34 =	11,85%	„	16—20	„
27 =	9,41%	„	21—30	„
4 =	1,39%	„	30—40	„
2 =	0,69%	„	über 40	„

Durchschnitts-IKZ: 11,6 Jahre.

Frauen (behandelte und unbehandelte):

29 =	33,72%	IKZ	1—5	Jahre
26 =	30,24%	„	6—10	„
13 =	15,12%	„	11—15	„
9 =	10,46%	„	16—20	„
9 =	10,46%	„	20—30	„

Durchschnitts-IKZ: 9,16 Jahre (vgl. hierzu die Zahlen in den mehrfach zitierten Arbeiten).

Wichtiger erscheinen mir die Ergebnisse in bezug auf die Frage, *ob und evtl. in welchem Sinne die Inkubationszeit der tertiären Lues durch die Behandlung beeinflußt wird.*

Es ist bekanntlich behauptet worden, daß bei der mit Salvarsan behandelten bzw. unzureichend behandelten Lues Tabes und Paralyse früher auftreten. In bezug auf die tertiäre Syphilis habe ich nur bei *Raff* (an *Jadassohns* Material) folgende Angaben gefunden:

IKZ: sehr schlecht behandelt = 13 Jahre, schlecht behandelt = 9,46 Jahre, 2—3 Kuren = 7,4 Jahre, 4 Kuren = 9,5 Jahre, 5 und mehr Kuren = 6 Jahre.

Das Material, das ich selbst über die Inkubationszeiten und ihre Beziehungen zur Behandlung zusammengestellt habe, ist folgendes:

1. Die IKZ bei den Nichtbehandelten mit bekanntem Infektionstermin: Männer 12,8; Frauen 12,3; Durchschnitt 12,55 Jahre. 2. Sehr schlecht Behandelten: Männer 13,5; Frauen 10,3; Durchschnitt 11,9 Jahre. 3. Schlecht Behandelten: Männer 10,6; Frauen 14,3; Durchschnitt 12,45 Jahre. 4. Mittelmäßig Behandelten: Männer 9,1; Frauen 8,6; Durchschnitt 8,85 Jahre. 5. Leidlich gut Behandelten: Männer 9,3; Frauen 8,0; Durchschnitt 8,65 Jahre. 6. Gut Behandelten: Männer 8,1; Frauen 6,0; Durchschnitt 7,05 Jahre. 7. Mit Hg und Salvarsan Behandelten: Männer 6,7; Frauen 3,7; Durchschnitt 5,2 Jahre. 8. Nur mit Salvarsan Behandelten: Männer 10,7; Frauen 5,8; Durchschnitt 8,25 Jahre.

Daraus geht also hervor, daß die Inkubationszeit bei den Nichtbehandelten am längsten war, bei diesen und bei den beiden ersten Kategorien, der „Behandelten", die man wohl als so gut wie nichtbehandelt zusammenfassen kann = 12,36, bei den „sehr schlecht" und „nicht Behandelten" allein ungefähr ebenso = 12,17 und dann mit der Güte der Hg-Behandlung abnehmend bis 7,05 Jahre. Bei den mit Salvarsan — mit und ohne Hg — Behandelten 6,72 Jahre, also am geringsten.

Auch hier ist weiteres Material notwendig; immerhin sind diese Zahlen sehr auffallend. Sie sprechen natürlich nicht für Nichtbehandlung, sondern nur gegen unzureichende Behandlung. Wie man diese Beeinflussung theoretisch erklären könnte, möchte ich jetzt noch nicht erörtern.

Noch eine letzte Frage habe ich auf Grund des von mir zusammengestellten Materials zu beantworten gesucht. *Meggendorfer* hat sich bemüht, durch eine sehr eingehende Statistik darzutun, daß *die Inkubationszeit der Paralyse um so kürzer ist, in je späterem Lebensalter die Infektion erfolgt.* Ich habe alle Fälle von tertiärer Syphilis, bei denen der Infektionstermin und das Auftreten der tertiären Symptome bekannt war, von diesem Gesichtspunkt aus geordnet. Dabei haben sich folgende Zahlen ergeben[1]):

---

[1]) Die Tabelle steht Interessenten in der Breslauer Dermatologischen Klinik zur Verfügung.

Alter zur Zeit der Infektion:

15—25 Jahre	=	IKZ-Durchschnitt	12 Jahre
25—35 „	=	„	9,9 „
35—45 „	=	„	8,4 „
45—60 „	=	„	10,35 „

Daraus scheint sich also in der Tat für die Jahre von 15—45 eine Verkürzung der Inkubationszeit mit dem zunehmenden Alter zu ergeben. Die letzte Zahl weicht davon allerdings ab; bei ihr ist aber zu erwägen, daß die der Durchschnittsberechnung zugrunde liegende Zahl der Fälle naturgemäß sehr klein ist (= 15), so daß einige Fälle mit langer Inkubationszeit schon sehr viel ausmachen. Man kann das Material natürlich noch beliebig anders gruppieren (z. B. alle Fälle unter 35 = 10,99, über 35 = 9,46) oder man kann feststellen, daß die kurzen Inkubationszeiten (unter 5 Jahren) bei denjenigen, die sich zwischen 15—20 Jahren infiziert haben = 11,4%, bei den zwischen 20—25 Jahren Infizierten = 17,6%, bei den im 35. Jahre und darüber Infizierten = 33,3% betragen; oder: Inkubationszeiten bis 10 Jahre unter 25 Jahren = 53%, über 35 Jahre = 66,6%.

Ein Vergleich mit den Angaben *Meggendorfers* zeigt, daß die von ihm gefundenen Differenzen zwischen den Inkubationszeiten der Paralyse je nach dem Alter der Infektion sehr wesentlich größer waren (zwischen 24,3 und 5,0 bei einer Infektionszeit zwischen 13 und 15 bzw. 51—60 Jahren). Oder wenn man die größeren Gruppen zwischen 20—25 Jahren und zwischen 36 und 40 Jahren vergleicht = 15,6 bzw. = 10,1.

Ich habe eine weitere Verwertung meines Materials nicht versucht, weil es zur Entscheidung der Frage doch zu klein ist, um etwa ein Gesetz aufstellen zu können. Auch hier kann also nur auf die Beachtung dieses Punktes bei zukünftigen Statistiken verwiesen werden.

Zusammenfassung.

1. Aus den über die Bewegung der Syphilis in der Poliklinik von mir zusammengestellten Zahlen von 1900—1921 ergibt sich, daß die tertiäre Syphilis speziell der Haut, Schleimhaut usw. im Verhältnis sowohl zur Frühlues als auch zu den vom Krieg nicht abhängigen Hautkrankheiten seltener geworden ist.

2. Die Zahl der Fälle von „unvermittelter Spätsyphilis" ist noch größer geworden als in früheren Statistiken aus unserem Material.

3. Wie früher, so sind auch jetzt unter den Tertiärgewordenen die einigermaßen reichlich mit Quecksilber Behandelten relativ selten. Sehr auffallend ist die sehr geringe Zahl der mit Salvarsan (mit und ohne Quecksilber) Behandelten, die tertiäre Symptome aufgewiesen haben. Unter diesen sind nur ganz vereinzelte, die mehrere Salvarsankuren durchgemacht haben.

4. Auch in meiner Statistik ist die Inkubationszeit der tertiären Lues relativ kürzer, als man sie in früherer Zeit im allgemeinen angenommen hat.

5. Aus der Zusammenstellung der Inkubationszeiten der tertiären Lues im Verhältnis zur Behandlung scheint hervorzugehen, daß sie bei nicht und schlecht mit Quecksilber Behandelten kürzer sind als bei relativ gut Behandelten (12 bzw. 7 Jahre). Bei den wenigen mit Salvarsan (unzureichend!) behandelten Patienten waren sie am kürzesten.

6. Die von *Meggendorfer* gefundene Abnahme der Inkubationszeit der Paralyse bei zunehmendem Lebensalter zur Zeit der Infektion scheint für die Inkubationszeit der tertiären Lues, wenn überhaupt, nur in wesentlich geringerem Maße nachweisbar zu sein.

Alle diese Resultate können nur als vorläufige angesehen werden und bedürfen der Bestätigung an anderem und größerem Material.

Literatur.

Jadassohn, Kongr. d. dtsch. dermatol. Ges. 1895 (Graz), S. 189. — *Lion*, Festschrift Neumann 1900. — *v. Marschalkó*, Arch. f. Dermatol. u. Syphilis **29**. — *Meggendorfer*, Zeitschr. f. d. ges. Neurol. u. Psychiatrie **63**. — *Raff*, Arch. f. Dermatol. u. Syphilis **36**. — *Perls*, Arch. f. Dermatol. u. Syphilis **88**. — *Weber*, Klin.-therapeut. Wochenschr. 1902, Nr. 34—38 (Inaug.-Diss. Bern).

Zur Frage des Herpes syphiliticus.

Von

Prof. **P. S. Grigorjew** und Dr. **G. W. Terentjew.**

(Aus der Syphilidologischen Klinik der Universität zu Saratow. — Direktor: Prof. *P. S. Grigorjew.*)

(Eingegangen am 26. April 1924.)

Die ausführliche Schilderung des Herpes syphiliticus stammt von *A. Fournier*[1]).

Spätere Autoren, wie *Philips*[2]), *Neumann*[3]), *Lang*[4]) u. a. haben das von *Fournier* geschilderte Krankheitsbild nicht wesentlich erweitert.

Eigene Beobachtungen.

Auf Grund von 13 Fällen herpetiformer Syphilide, die wir in der Saratower Klinik in den Jahren 1919—1923 zu beobachten Gelegenheit hatten, möchten wir auf folgende Characteristica des Krankheitsbildes hinweisen:

Die Zeit des Auftretens des Herpes syph. schwankt von 3 Monaten bis zu 2 Jahren nach der Infektion, doch ist er in der ersten Hälfte des ersten Jahres am häufigsten, so daß er in die Gruppe der Frühsyphilide einzureihen ist. Prädilektionsstellen gibt es nicht. Wir fanden den Herpes syph. auf der behaarten Kopfhaut, im Gesicht, am Hals und Rumpf, an den Extremitäten, ja sogar auf der Mundschleimhaut. Nur Handflächen und Fußsohlen scheinen von ihm verschont zu bleiben.

Unter unseren Kranken fanden sich gleichviel Männer wie Frauen im Alter von 8—63, zumeist aber zwischen 20 und 30 Jahren.

Die Entwicklung verläuft in folgender Weise: Zuerst erscheinen mehr oder weniger zahlreiche Gruppen miliärer Papeln, die gelegentlich zu mächtigen Plaques zusamenfließen. Die Primärpapeln haben einen Durchmesser von 1—3 mm, sind rosa gefärbt, derb, scharf abgegrenzt und $^1/_2$—1 mm promonierend. Die Papeln eines Herdes sind

---

[1]) Leçons cliniques sur la syphilis étudiée plus particulièrement chez la femme 1881, S. 302—305.

[2]) Lancet 1889.

[3]) Arch. f. Dermatol. u. Syphilis **27**.

[4]) *Lang,* Handbuch.

gleich alt. Bald nach ihrem Auftreten werden die Papeln intensiver rot, und an der Oberfläche der meisten bilden sich kleine Bläschen mit klarem Inhalt. In diesem Stadium zeigen die gruppierten Herde eine gewisse Ähnlichkeit mit dem Herpes simplex. In selteneren Fällen entwickeln sich die vesikulösen Elemente auf Basis eines Roseola. Das weitere Schicksal der papulovesikulösen Elemente ist verschieden: Die Bläschen können bald, manchmal in 1—2 Tagen, zu hellgelben, festhaftenden Krusten eintrocknen. Nach dem Abfallen der Kruste erscheint eine kleine Vertiefung, von einem Randinfiltrat umgeben, das allmählich resorbiert wird ohne eine Spur zu hinterlassen. Oder die Bläschen verwandeln sich in Pusteln, die bald zu Krusten eintrocknen, welche infolge wiederholten Eintrocknens der von unten her durchschwitzenden serösen Flüssigkeit schichtförmig immer dicker werden. Sie sitzen kupferrot bis braun gefärbten Papeln auf, die allmählich unter feinblätteriger Schuppung zum Niveau der sie umgebenden Haut herabsinken. An deren Stelle finden sich später dunkelbraune Flecke mit Gruppen feiner, eingedrückter Narben. Im weiteren Verlauf blassen die Flecke ab, und die Narben verwischen sich.

Der Herpes syph. besitzt die Neigung, sich gleichzeitig über viele Gebiete der Haut auszubreiten, ja die Menge der Herde kann so groß sein, daß sie fast die ganze Körperoberfläche bedecken. Dieses Übermaß an Ausschlagselementen bildet, neben dem winzigen Umfang, der gruppenweisen Lagerung und der Neigung der Initialelemente zum Zusammenfließen, die Characteristica des H. syph. Er erscheint auch oft mit anderen Syphiliden der Sekundärperiode (klein- und großpapulösen, pustulösen usw. Syphiliden der Schleimhäute, Leukoderma) kombiniert und bietet so oft ein recht polymorphes Bild.

Der Herpes syph. ist sehr hartnäckig und rezidiviert häufig. Auf Sublimatinjektionen reagierte er oft gar nicht, und erst die Kombination mit Neosalvarsan brachte ihn zur Abheilung. Doch auch bei dieser Behandlung traten in vielen Fällen verhältnismäßig rasch wieder Rezidive ein, und eine unserer Kranken erschien schon 3 Wochen nach Beendigung der Kur wieder in der Klinik mit einer neuen reichlichen Aussaat von Herpes syph. Die Hartnäckigkeit, die Neigung zu Rezidiven und die oft universelle Ausbreitung lassen uns der Meinung von *A. Fournier*, der H. syph. für gutartig erklärt, nicht beitreten.

Die histologische Untersuchung[1]) von Herden in verschiedenen Stadien der Entwicklung ergibt: 1. Ausgeprägtes Ödem sowohl des Papillen, als auch Epithels; 2. als Folge des letzteren die Entstehung von Bläschen durch Spongiose, Alteration cavitaire oder ballonierende Degeneration in mancherlei Kombination; 3. ein perivasculäres Infiltrat,

[1]) Auf die detaillierte Beschreibung der Befunde wie auf die Wiedergabe von Abbildungen muß aus Raummangel verzichtet werden.

wie es für die sekundären Syphilide überhaupt charakteristisch ist; 4. im weiteren Verlaufe ändert das Infiltrat durch Beimischung von Lymphocyten und Polynuclearen seinen Charakter; 5. Vernichtung des größten Teiles des elastischen und collagenen Gewebes in dem affizierten Gebiet; 6. Krusten, die durch deutliche Schichtung charakterisiert sind. Schließlich 7. Zerfall der Bestandteile des Infiltrats und sein Ersatz durch ein narbiges Bindegewebe.

So gestaltet sich der pathologisch-anatomische Prozeß, wie er uns in den meisten Fällen entgegentritt. Er zeigt 1., daß die Gewebsalterationen viel hochgradiger sind als die bei papulösen Syphiliden gefundenen, und daß 2. zwischen Herpes syph. und Lichen syph. ein wesentlicher histologischer Unterschied besteht, der es nicht zuläßt, diese beiden Syphilide zu identifizieren, wie dies einige Autoren tun (*H. v. Zeissl*, Prof. *Ge*). Der Herpes syph. mit seiner eigenartigen klinischen und histologischen Physiognomie stellt vielmehr eine ganz selbständige Erscheinungsform der Sekundärperiode dar.

Untersuchungen über die Dehnbarkeit des Haares.

Von

Dr. Mingchen Cheng (Honan, China).

(Aus der Krankenstation des Städtischen Obdachs. — Dirigierender Arzt: Prof. *Felix Pinkus*.)

(Eingegangen am 8. Mai 1924.)

Tierisches Wollhaar und pflanzliche Faserstoffe werden bei ihrer Verarbeitung zu Geweben verschiedenen Prozessen unterworfen, um die Qualität des betreffenden Stoffes zu erhöhen. Diese Vorgänge bezwecken vor allem, dem Haar durch einen bestimmten Fett- und Feuchtigkeitsgehalt die größtmöglichste Elastizität und Zugfestigkeit zu verleihen. Über die seit Jahrhunderten empirisch angewandten Methoden werden neuerdings in den Instituten für Faser- und Gewebeforschung sehr vertiefte Untersuchungen angestellt, die vielfach schon imstande waren, die Vorgänge bei der Faservorbereitung zu erkennen, althergebrachte Fehler zu beseitigen, im Prinzip richtige Methoden weiter auszubauen und zu verbessern. Eine große Reihe dieser wissenschaftlichen Untersuchungen, deren Ergebnisse der neuesten Technik zugänglich gemacht werden, sind vor allem im Kaiser Wilhelm-Institut für Faserstoffchemie in Berlin-Dahlem angestellt worden. Besonderes Interesse beanspruchen auf diesem Gebiete die Arbeiten von *R. O. Herzog*. Die Deformierungsvorgänge in bezug auf Wasser- und Fettgehalt bei der Verarbeitung des Wollhaars wurden einem eingehenden Studium unterzogen. Im weiteren Verlauf wurden die Deformation und die chemische Konstitution der Faserstoffe erklärt, indem *Herzog* mit Hilfe des Röntgenmikroskops die Frage vom Prinzip der Faserstruktur löste. Hieraus erfahren wir, daß nicht nur die Zellulose- und Seidenfaser, sondern auch das tierische Haar, Muskeln und Nerven ähnliche Struktur besitzen. Diese besteht in Krystallen, deren Achse parallel mit der Längsrichtung der betreffenden Haar-, Muskel-, Nervenfaser usw. läuft. Die Kenntnis davon ermöglicht es, die Fasern verschiedenen Verfahren zu unterwerfen, welche die Leistungsfähigkeit der daraus entstehenden Garne und Gewebe auf eine hohe Stufe bringen. Im Verlauf der weiteren Untersuchungen, die sich daran anschließen, über die elastische und unelastische Dehnung, wurde ein Versuch erwähnt, der uns veranlaßte, einige Studien am menschlichen Haar vorzunehmen. *R. O. Herzog* gibt diesen Versuch folgendermaßen an:

Man hängt ein entfettetes Wollhaar an einem Ende auf, während man es am anderen mit einem Gewicht belastet, bei dem es eben nicht reißt. Läßt man einen Strahl Wasserdampf auf das Haar einwirken, so dehnt es sich bis um etwa 80% seiner ursprünglichen Länge. Entfernt man jetzt das Belastungsgewicht, so zieht es sich allmählich, doch nicht vollständig zusammen. Dies geschieht aber, wenn man dem Haar Fett zugesetzt hatte und dann den Versuch mit dem Dampfstrahl anstellt.

Wir nahmen nun weibliches Kopfhaar von 10 cm Länge, das wir mit Äther entfetteten. Darauf hängten wir Gewichte an, maßen die Verlängerung, nahmen die Gewichte wieder ab und lasen die Verkürzung ab, worauf wir das Haar erneut mit Öl einfetteten und nun die Länge nochmals ablasen. Das Resultat ist unten zusammengestellt.

Tabelle I.

Nr.	Entfettetes Haar			Wasserdampf zugeführt	Gewicht entfernt	Fett zugesetzt
	Farbe	Länge	Gewicht	verlängert bis auf	zurück bis auf	zurück bis auf
1	braun	10 cm	50 gr.	13 cm	10,25 cm	10 cm
2	"	10 "	50 "	15 "	11,25 "	10,50 "
3	"	10 "	60 "	14 "	10,25 "	10 "
4	dunkelbr.	10 "	50 "	14 "	10,30 "	10 "
5	blond	10 "	50 "	15 "	10,50 "	10 "
6	"	10 "	30 "	13,5 "	11 "	10 "
7	"	10 "	20 "	14 "	11,50 "	10 "
8	braun	10 "	50 "	13,75 "	11,50 "	10 "
9	"	10 "	30 "	14 "	10,75 "	10 "
10	"	10 "	50 "	14 "	11 "	10 "

Bis auf das Haar Nr. 2 zogen sich in unserem Versuch die Haare wieder auf ihre ursprüngliche Länge zurück. Jedoch die Ausdehnung bis auf 80% konnten wir beim menschlichen Haar nicht erreichen, der höchste Grad der Verlängerung betrug nur bei Haar 2 und 5 50% der ursprünglichen Länge, sonst nur 30—40%.

Gleichzeitig mit der Untersuchung, die aus vorstehender Tabelle ersichtlich ist, nahmen wir weitere Gewichts- und Ausdehnungsprüfungen am Kopfhaar vor. Es wurde auch nicht immer die Reihenfolge Entfettung + Gewicht + Wasserdampf — Gewicht + Fett angewandt, sondern wir prüften 100 Haare in einfacherer Anordnung. Es lag uns lediglich daran, am einzelnen und an mehreren Haaren, in diesem Falle gleichzeitig 3 Haaren, sowohl bei normalem als auch entfettetem und feuchtem Haar die Dehnungs- und die Belastungsgrenzen zu finden. Wir nahmen wiederum Haarstücke von 10 cm Länge, das Haar wurde anfangs in normalem Zustand geprüft, darauf mit Äther entfettet der gleichen Belastung, ev. einer höheren, unterworfen und schließlich ein

drittes Mal, mit Wasserdampf angefeuchtet, nochmals mit Gewichten belastet. In gleicher Weise wurden dann von derselben Patientin 3 Haare zusammen noch einmal untersucht. Die Resultate im einzelnen habe ich in Tabellen zusammengestellt, in welchen jede Dehnung bei weiterer Belastung einzeln eingetragen wurde bis zum Abreißen des betreffenden Haars. Diese Tabellen sind zu ausführlich, um reproduziert zu werden, so interessant auch die sich ergebenden Einzelresultate sind.

Während man aus diesen sowohl die Höchstgewichte ersieht, bei welchen die einzelnen und auch 3 Haare zusammen die größte Belastung ertrugen, ist als das wichtigste Ergebnis in der folgenden Tabelle II eine Zusammenstellung derjenigen Höchstgewichte erfolgt, bei welchen die betreffenden Haare schließlich abgerissen sind. In bezug auf die Farbe und Stärke der Haare lassen sich keine Rückschlüsse machen, ferner ist der zu erwartende Schluß nicht zulässig, daß 3 Haare auch 3 mal stärkere Gewichtsmengen zu tragen vermögen. Im Gegenteil, während beim Einzelhaar die Höchstbelastung von 70—80 g am häufigsten vorkommt, tragen 3 Haare im Durchschnitt noch nicht das Doppelte.

Tabelle II. Höchstgewichte, bei denen die Haare durchgerissen sind.

	1 Haar			3 Haare		
Gewicht g	Normal gerissen in %	entfettet gerissen in %	entfettet und feucht gerissen in %	Normal gerissen in %	entfettet gerissen in %	entfettet und feucht gerissen in %
20—40	12	4	5	—	—	—
40—60	35	28	33	—	—	—
60—80	29	42	48	—	—	—
80—100	20	25	13	—	—	—
100—120	4	1	1	7	12	3
120—140	—	—	—	6	6	18
140—160	—	—	—	40	34	37
160—180	—	—	—	29	30	26
180—200	—	—	—	13	14	13
200—290	—	—	—	5	4	3

In der folgenden kleinen Tabelle III ist die Verlängerung der Haare vor dem Abreißen prozentual eingetragen. Wir ersehen daraus, daß das normale Haar einzeln und zu dreien, ebenso das entfettete und das feuchte Haar ähnliche Resultate zeigen. Andererseits bemerken wir, daß das entfettete Einzelhaar und 3 entfettete gegen das normale Haar etwas in der Verlängerung zurückbleiben. Und schließlich ist ein deutlicher Unterschied in der Verlängerung bei dem *entfetteten feuchten* Haar: Hier zeigt das Einzelhaar sowohl als auch 3 Haare ganz ausgesprochen seine prozentual *höchste Verlängerung* um $1^1/_2$ cm. Ohne Zahlen anzu-

wenden, die ja in der Tabelle für sich selbst sprechen, dürfte man sagen, 1. daß das normale Haar bei geringerer Elastizität die gleichmäßigsten Resultate liefert, 2. daß das entfettete Haar am wenigsten elastisch ist und 3. daß das angefeuchtete entfettete Haar sich am weitesten dehnt.

Tabelle III. Verlängerung der Haare durch Höchstbelastung.

	1 Haar, 10 cm lang, wurde verlängert auf			8 Haare, 10 cm lang, wurden verlängert auf		
verlängert	normal	entfettet	entfettet und feucht	normal	entfettet	entfettet und feucht
$10^1/_2$ cm	1%	1%	—	—	—	—
11 "	2%	—	—	2%	2%	—
$11^1/_2$ "	—	—	—	3%	2%	—
12 "	3%	3%	—	2%	8%	—
$12^1/_2$ "	4%	18%	—	—	16%	—
13 "	34%	37%	—	25%	43%	—
$13^1/_2$ "	35%	28%	4%	45%	22%	2%
14 "	20%	13%	30%	21%	6%	20%
$14^1/_2$ "	1%	—	47%	2%	1%	55%
15 "	—	—	16%	—	—	22%
$15^1/_2$ "	—	—	3%	—	—	1%
16 "	—	—	—	—	—	—

Zum Schluß unserer Ausführungen wurden noch Untersuchungen angestellt über die Höchstgewichtsgrenzen des Haars bei *Alopecia areata*. Wir prüften Haare, welche gesunden Stellen entnommen wurden, und Haare aus der unmittelbaren Umgebung der kranken Stelle. Hier zeigte sich die eigentümliche Erscheinung, daß das gesunde Haar nicht so hohe Gewichte trug wie das Haar, welches am Rande der Alopecie gewachsen war. Es dürfte sich dabei nicht um einen zufälligen Befund handeln, da wir die gleichen Ergebnisse in allen 4 Fällen von Alopecia areata hatten. Wir lassen hier die Tabelle IV folgen, um einen der Fälle als Beispiel zu zeigen.

Tabelle IV.

Nr.	Normales Haar vom Kopf einer Alopecia areata 2 cm lang		Nr.	Haar aus der Umgebung eines Alopecieherdes 2 cm lang	
1	bis 70 g abgeriss.	2 cm üb. d. Wurzel	1—2	bis 100 g abgeriss.	a. d. Wurzel ger.
2—6	" 60 " "	2 " "	3	" 100 " "	2 cm üb. d. Wurz.
7—8	" 50 " "	2 " "	4	" 70 " "	2 " "
9—10	" 50 " "	$1^1/_2$ "	5	" 70 " "	1 " "
11—12	" 40 " "	2 " "	6—7	" 70 " "	an d. Wurz. ger.
	—	—	8	" 60 " "	1 cm üb. d. Wurz.
	—	—	9	" 60 " "	an d. Wurz. ger.
	—	—	10	" 60 " "	" "
	—	—	11	" 50 " "	2 cm üb. d. Wurz.
	—	—	12	" 50 " "	an d. Wurz. ger.

Angaben über die Dehnung des menschlichen Haars finden sich schon in *Landois* Lehrbuch der Physiologie, und zwar, daß man das Haar durch Belastung bis auf $^1/_3$ zu verlängern vermag, auch ist es ihm bekannt, daß es bei Belastung mit 3—5 Lot (ein Lot = 15,6 g) reißt, welches Resultat mit dem unsrigen übereinstimmt. Vom medizinischen Standpunkt dürften wir aus unseren Untersuchungen wohl hauptsächlich den Schluß ziehen, daß das entfettete Haar das minderwertigste ist. Die moderne Haarpflege, die sehr trockenes, entfettetes Haar erstrebt, ist infolgedessen als unzweckmäßig und sogar als schädlich anzusprechen.

Literatur.

[1]) *Herzog, R. O.*, und *W. Janke*, Berlin-Dahlem. Verwendung von Röntgenstrahlen zur Untersuchung metamikroskopischer biologischer Strukturen. Sonderabdruck aus der Festschrift der Kaiser Wilhelm-Gesellschaft. 1921. — [2]) *Herzog, R. O.*, Berlin-Dahlem, Einige Arbeiten aus dem Kaiser Wilhelm-Institut für Faserstoffchemie. Die Naturwissenschaften 1923, H. 10. — [3]) *Polanji, M.*, Berlin-Dahlem, Über die Natur des Zerreißvorganges. Zeitschr. f. Physik. 7.

Über Acne cachecticorum.

Von

Dr. Chuho Tanimura (Osaka, Japan).

(Aus der Dermatologischen Universitätsklinik zu Kiel. — Direktor: Professor Dr. *Klingmüller.*)

(Eingegangen am 8. Mai 1924.)

Der vorliegende Fall von Acne cachecticorum erregt nicht nur klinisch und histologisch unser Interesse, sondern liefert zugleich auch zur Pathogenese der sog. Tuberkulide einen Beitrag.

F. W., 48jährig, Schuhmacher. Eltern und 3 Brüder an Lungenleiden gestorben. Pat. als Kind: Masern, Keuchhusten. Februar 1922 Grippe, bis Februar 1923 im Städtischen Krankenhaus Kiel: Exsudat abgelassen und durch Luft ersetzt; wiederholt Tuberkelbacillen im Sputum, in der letzten Zeit nicht mehr. Diagnose: *Cirrhotische Lungentuberkulose.* — Januar 1916 wegen starker Magenkrämpfe 5 Wochen in der Medizinischen Klinik. 1918, 1919 und 1921 wieder Magenkrämpfe.

Bericht der Medizinischen Klinik: Lungen: Linke Spitze und Oberlappen zartfleckig getrübt. Im Bereich des linken Mittelfeldes große keilförmige Verschattung von der Peripherie ausgehend nach dem Hilus zu. Auch in der rechten Spitze anscheinend eine Anzahl weicher Schattenflecke. Schrumpfung der linken Seite. Rechtes Zwerchfell genügend beweglich. Komplementärräume frei; linkes Zwerchfell nur wenig beweglich, im lateralen Teil zipflige Adhäsion, Komplementärraum wird nicht voll entfaltet. *Magen:* 10^{35} geringe Trichterbildung. Ptotisch-atonischer Männermagen. Unterer Pol handbreit unter dem Nabel, geringe Sekretschicht, Kontur glatt, ziemlich träge Peristaltik. Am Pylorus glatte Abschnürung. Überall nicht behindert. Im Bereich des Magenschattens kein Druckpunkt, geringer Schmerz außerhalb desselben unterm Schwertfortsatz. Probefrühstück: Menge 60 ccm. Kongospuren, Reaktion sauer. Gesamtacidität 21/5, Sang. Ø, mikroskopisch Ø. Stuhl: Sang. +, mikroskopisch Ø.

Oktober 1923 wieder Magenbeschwerden.

Anfang Januar 1924 auf dem Rücken Ausschlag, sich allmählich ausbreitend, zum Teil wieder zurückgehend, ohne irgendwelche subjektiven Beschwerden. 4. II. 1924: 1. Konsultation in unserer Poliklinik: linsengroßes Knötchen auf dem Rücken excidiert.

Befund (20. II. 1924): Stark abgemagert, schlecht ernährt, schlaffe Muskulatur. Sichtbare Schleimhäute mäßig anämisch. Einige Halsdrüsen beiderseits erbsengroß. Auf dem Rücken, von der Schulter zum Teil bis zur Lendengegend reichend, verstreute, teils in Gruppen angeordnete, linsen- bis erbsengroße Efflorescenzen von wechselnder Größe und Beschaffenheit: die kleineren, neu auf-

tretenden rot, wenig erhaben, nicht scharf begrenzt, die größeren lividrot bis livid, teils schon zentral pustulierend, teils mit kleinen eingetrockneten Schorfen, daneben ziemlich scharfrandige, mehr oder weniger unterminierte torpide Geschwüre mit serösеitrigen oder eitrigem Sekret. Dazwischen hier und da wenige kleine Närbchen. Weder Hämorrhagien, noch Komedonen. Die Läsionen nur zum Teil follikulär. Auf der Streckseite beider Oberarme im oberen Drittel und zum Teil auch oberhalb der Brust wenige kleinpapulöse Herde von gleicher Beschaffenheit. Efflorescenzen auf dem Rücken nicht symmetrisch, sondern rechts viel deutlicher als links. *Lungenbefund* (Medizinische Klinik): Hinten links etwas Dämpfung. Vereinzelte klingelnde Rasselgeräusche. Keilförmige Verschattung in der Mitte des linken Lungenfeldes, die lateral an Intensität zunimmt. Verschleierung des linken Komplementärraums. Weitgehende Verknöcherung der hinteren Rippenknorpel, besonders links. Intermedialstück fast frei. 22. II. $^1/_{100}$ mg A.T. subcutan, keine Reaktion. 23. II. Probeexcision: Erbsengroßes, livid gefärbtes, schlaffes Knötchen vom oberen Teil der rechten Rückenhälfte. 26. II. $^1/_{10}$ mg A.T.. Deutliche Herdreaktion: fast alle Efflorescenzen stark gerötet. In den Geschwüren Sekretion gesteigert. Sachs-Georgireaktion negativ. 29. II. Rötung abgeklungen. 3. III. $^1/_{10}$ mg A.T.: Stich- und Allgemeinreaktion negativ, Herdreaktion positiv. Morgensputum gelblichschleimig, keine Tuberkelbacillen.

Histologisch: a) Erstes Stück (4. II. 1924); in der ganzen Cutis in der Umgebung der Gefäße, Drüsen und Haarfollikel mehr oder weniger deutliche Infiltrate. Die perifollikulären, zum Teil in Erweichung, bestehen im wesentlichen aus polynucleären Leukocyten und Kerntrümmern, peripherwärts umgeben von wenigen Epitheloidzellen und Lymphocyten. Andere Infiltrationsherde bestehen vorwiegend aus Lymphocyten (in der oberen Cutisschicht) oder aus solchen mit Epitheloidzellen und Riesenzellen untermischt (in der tieferen Zone der Cutis). Hier und da besonders zwischen den Epitheloidzellen einige Mast- und Plasmazellen. Follikel und Drüsen zum Teil schon in Zerstörung. Gefäße in der oberen und zum Teil auch in der mittleren Cutis deutlich erweitert, meist gefüllt mit Blutzellen. In der tieferen Zone, besonders in einigen kleineren Venen mehr oder weniger deutliche Endothelwucherung, Arterien intakt. Bindegewebe fehlt in den Infiltrationen ganz, die elastischen Fasern hie und da als Reste oder Trümmer noch vorhanden. Da dieses Stück nicht tief genug herausgeschnitten wurde, fehlen leider die Befunde in der Subcutis. Epidermis nur sekundär verändert, mehr oder weniger hochgradige Akanthose, Ödem und Zelleinwanderung.

b) Im 2. Stück (23. II. 1923) die Erweichungsherde insofern abweichend von dem vorigen, als sie nicht nur tiefer liegen und umfangreicher sind, sondern auch nach außen von einer tuberkulösen Schicht mit typischen Riesenzellen umgeben sind. In der tieferen Cutis, zum Teil auch in der Subcutis, einige typische tuberkulöse Herde, mit nicht wenigen charakteristischen Riesenzellen, jedoch ohne zentrale Verkäsung bzw. Erweichung. Um die Erweichungsherde an den Gefäßen, Follikeln und Drüsen mehr oder weniger deutliche strangförmige Infiltrate, hauptsächlich aus Lymphocyten mit wenigen Epitheloidzellen bestehend. Plasma- und Mastzellen hie und da verstreut, zwischen den Lymphocyten. Die Anhangsorgane der Haut durch die Infiltrate zum Teil zerstört. Gefäße viel beträchtlicher verändert, nicht bloß in der oberen Schicht der Cutis leichte Wandverdickung, sondern auch in der Tiefe, besonders in den kleinen Venen hie und da fast gänzliche Obliteration. Im übrigen leichte Infiltration in der Subcutis, insbesondere um die Gefäße herum. Elastische Fasern in den Gefäßwänden hie und da als Fragment oder Detritus, während die kollagenen Bündel darin nicht mehr nachzuweisen sind. Epidermis nur sekundär verändert. Tuberkelbacillen in den zahlreichen Präparaten trotz sorgfältigster Untersuchung nicht zu finden.

Diesen Fall möchte ich auffassen als eine *Acne cachecticorum im Sinne eines papulo-nekrotischen Tuberkulids.* Ohne mich auf weitere Erörterungen über die Differentialdiagnose einzulassen, möchte ich hervorheben, daß die Efflorescenzen auf subcutane Injektion von A. T. deutliche Herdreaktion aufwiesen, wie in dem Falle von *Dressler*[1]). Histologisch fanden sich bei älteren Efflorescenzen nicht bloß sehr typische tuberkulöse Herde, sondern zum Teil auch der Tuberkulosis colliquativa ähnliche Bilder, aber auch bei den jüngeren Knötchen kommen außer banalen Entzündungserscheinungen schon charakteristische Befunde zutage. Außerdem ist hervorzuheben, daß die Infiltrate auch in den perifollikulären und -glandulären Zellanhäufungen wesentlich perivasculär angeordnet waren. Überdies ließ sich in der tieferen Schicht der Cutis hier und da typische Endophlebitis resp. Endophlebitis obliterans konstatieren. Wegen dieser Befunde ist wohl die Annahme gerechtfertigt, daß es sich um ein *hämatogen ausgebreitetes Tuberkulid* handelt.

Wie schon oben erwähnt, traten die Efflorescenzen bei unserem Fall auf dem Rücken nicht symmetrisch auf, sondern die rechte Hälfte war viel stärker affiziert. Dieser Befund scheint nicht zufällig, sondern durch besondere Umstände bedingt zu sein. Vor etwa 2 Jahren wurde wegen Pleuritis der rechten Seite ein Exsudat abgelassen und durch Luft ersetzt (röntgenologisch Schrumpfung der linken Lunge nachweisbar). Es wäre denkbar, daß deshalb die rechte Brustseite stärker in Anspruch genommen werden mußte. Pat. ist auch schon seit Jahren gewöhnt, auf der rechten Seite zu schlafen, so daß wohl die Vermutung nahe liegt, daß durch Druck, Reizung, Schweiß, einigermaßen wohl auch durch Zirkulationsstörung die Resistenz der Haut der rechten Seite herabgesetzt sein könnte. Außerdem ist der Pat. Schuhmacher und pflegt beim Arbeiten den rechten Arm resp. die rechte Brusthälfte viel beträchtlicher anzustrengen. Alle diese Faktoren würden wohl die Disposition der Haut zur Erkrankung zu steigern vermögen. Wenn die Tuberkelbacillen also hämatogen (von den Lungen aus) in die Haut transportiert werden, so können sie in der rechten Hälfte durch diese Umstände leichter zur Ansiedlung gelangen. Beim *Haftenbleiben* der Tuberkelbacillen in der Haut spielt die allergische Reaktion der letzteren eine große Rolle. Der betreffende Pat. leidet schon lange an Lungentuberkulose, gegenwärtig in einem alten zirrhotischen Zustand, so daß sich ohne weiteres das Vorhandensein von Hautallergie vermuten läßt, was in der Tat durch mehr oder weniger deutliche Stichreaktion bestätigt wurde. Durch die Allergie werden die in die Haut verstreuten Tuberkelbacillen in ihrer krankmachenden Wirkung beeinflußt, und

[1]) Arch. f. Dermatol. u. Syphilis **140**, 189. 1922.

es entstehen so, entsprechend der Anschauung von *Lewandowsky*, Tuberkulide. Zusammenfassend würde also bei unserem Fall, unter Berücksichtigung der Tatsache, daß die Tuberkulide außer durch innere Umstände auch durch äußere Läsionen, Erkrankungen und Trauma provoziert resp. in ihrer Lokalisation beeinflußt werden können (*Jadassohn*, *Dressler*, *Ehrmann* u. a.), anzunehmen sein, daß die oben erwähnten verschiedenen Faktoren die stärkere Entwicklung der Efflorescenzen auf der rechten Hälfte des Rückens hervorgerufen haben.

In dem Material der Kieler Klinik werden jetzt viel öfter als vor dem Kriege Tuberkulide aller Art, so auch Acne cachecticorum, beobachtet. Lichen scrofulosorum gehörte vor dem Kriege zu den größten Seltenheiten, kommt jetzt aber häufig vor. Auch papulo-nekrotische Tuberkulide sehen wir jetzt viel öfter. Sogar der Lupus ist bösartiger geworden (größere Zerstörung der Haut und Schleimhautbeteiligung). Es wäre also nicht auszuschließen, daß das Auftreten solcher Fälle nach dem Kriege mehr oder weniger durch die Unterernährung wie überhaupt durch die ungünstigeren hygienischen Verhältnisse bedingt ist.

(Aus der Abteilung für Hautkrankheiten der Graf-Albert-Apponyi-Poliklinik in Budapest. — Vorstand: Prof. *L. Török*.)

Beitrag zur Pathogenese der Hyperämie und des Ödems bei der Urticaria und der akuten Entzündung der Haut.

Von

L. Török und E. Rajka.

(*Eingegangen am 20. Mai 1924.*)

Wird die Haut einer äußeren pathischen physikalischen oder chemischen Einwirkung ausgesetzt, welche keine Nekrose verursacht, so werden hierdurch folgende lokale Veränderungen hervorgerufen, welche das Bild der Entzündung bzw. der Quaddel zusammensetzen: 1. eine kongestive Hyperämie, welche den von der äußeren Einwirkung unmittelbar getroffenen Hautbezirk in kleinerem oder größerem Umkreise umgibt, 2. eine kongestive Hyperämie an der von der Einwirkung unmittelbar getroffenen Stelle, und 3. ein Ödem derselben Hautstelle, welche der Hyperämie folgt. Die Untersuchungen, über welche im folgenden berichtet wird, befassen sich mit der Pathogenese dieser Veränderungen der Haut.

Die kongestive Hyperämie, welche den von der äußeren Einwirkung unmittelbar getroffenen Hautbezirk umgibt, entsteht nach den von *Glaser*, *Zierl*, besonders aber von *Ebbecke* bestätigten Untersuchungen *L. R. Müllers* auf reflektorischem Wege. Das ist die Ursache, weshalb sie nicht zustande kommt, wenn der entsprechende Nerv vollkommen durchtrennt ist, oder wenn die sensiblen Nerven durch Cocain- oder Novocaineinspritzung ausgeschaltet wurden, und wenn die zentrale Umschaltstelle des Reflexes im Rückenmark zugrunde gegangen ist.

An die bisher veröffentlichten diesbezüglichen Erfahrungen von *L. R. Müller*, *Ebbecke* und *Zier* können auch wir einige anschließen. Bei einem unserer Kranken, der an einer seit 9 Monaten bestehenden totalen Hautanästhesie des linken Armes infolge einer Verletzung des Plexus brachialis litt, entstanden nach Morphiumanwendung in Form der Pirquetschen Reaktion die ödematösen Quaddeln auf der anästhetischen Haut in der gleichen Weise wie auf der normalen. Die Bildung des hyperämischen Hofes um die Quaddel unterblieb dagegen auf der anästhetischen Seite.

Auch das können wir auf Grund mehrfacher Versuche bestätigen, daß in Hautbezirken, in welchen durch cutan-subcutane Cocain- oder Novocaininfiltration eine Anästhesie hervorgerufen wurde, sowie in Hautbezirken kleineren (nicht

über kronenstückgroßen) Umfanges, welche durch zirkuläre Cocain- oder Novocaininfiltration unempfindlich gemacht wurden, durch thermische, mechanische und chemische Einwirkungen der hyperämische Hof nicht ausgelöst werden kann.

Der afferente Schenkel des Gefäßreflexes verläuft demnach in den sensiblen Nerven. In bezug auf den efferenten Schenkel desselben sind die Untersucher verschiedener Meinung.

Nach *L. R. Müller* würden die aus dem Sympathicus stammenden Vasoconstrictoren den Reiz weiter führen; die Hyperämie könnte in diesem Falle bloß durch Sinken des Constrictorentonus erklärt werden. Auch *Ebbecke* hält es für das wahrscheinlichste, daß durch den Reflex eine Constrictorenhemmung in den kleinen und mittelgroßen Hautarterien ausgelöst wird. *Glaser*, *Zierl* und auch *Ebbecke* verwerfen demgegenüber nicht vollkommen den Gedanken, daß der Reflex eine Erregung der Vasodilatatoren verursacht. In diesem Falle würde der efferente Ast des Reflexes nicht in den vorderen Wurzeln und durch die Rami communicantes mit Einschaltung der sympathischen Ganglien verlaufen, sondern der durch die hinteren Wurzeln in das Rückenmark eingetretene Reflex würde wieder durch die hinteren Wurzeln durch die Spinalganglien zu den Hautgefäßen gelangen, ohne die Ganglien des Grenzstranges zu berühren.

Unsere Erfahrungen sprechen für die letztere Annahme. Schon die bekannte Tatsache, daß in dem hyperämischen Hofe, insbesondere nach thermischen und mechanischen, sehr selten nach chemischen Einwirkungen, auch anämische Flecke erscheinen, spricht für diese Annahme. Denn das Nebeneinandervorkommen hyperämischer und anämischer Stellen läßt kaum eine andere Erklärung zu, als daß ein und derselbe Reiz im Rückenmark gleichzeitig sowohl Vasodilatatoren- als Vasokonstriktorenzentren erregte. Dagegen ist es sehr unwahrscheinlich, daß der gleiche Reiz ausschließlich auf die Ganglienzellen der Vasokonstriktoren in der Weise einwirkt, daß ein Teil derselben zur Konstriktion gereizt (das würde zur Entstehung der anämischen Stellen führen), in einem anderen benachbarten Teil aber der Tonus derart vermindert wird, daß infolge des Übergewichtes der Vasodilatatoren eine Hyperämie entsteht.

Wir suchten diese Frage auch auf experimentellem Wege zu beantworten. Bei der Ausführung dieser Versuche haben wir uns auf die Erfahrungen *Grolls* gestützt, daß das Atropin in schwacher Konzentration auf die Schwimmhaut von Fröschen gebracht durch Lähmung der Vasodilatatoren die Kontraktion der Capillaren und kleinen Gefäße — infolge des Überwiegens der Constrictorenwirkung — verursacht. Kauterisiert man eine kleine Stelle der Conjunctiva des Kaninchens mit einem feinen Galvanokauter oder mit einem Draht, an dessen Ende ein kleines Höllensteinkörnchen angeschmolzen wurde, so entsteht im Umkreise des Brand- bzw. Ätzschorfes eine Hyperämie, welche ihrem ganzen Entstehen nach der reflektorischen Hyperämie entspricht, von welcher hier die Rede ist. Träufelt man jetzt eine 1—2 proz. Atropinlösung auf die Conjunctiva, so verengen sich die erweiterten Gefäße binnen 5—10 Sek. sehr deutlich[1]).

[1]) Die Kaliberveränderung der Gefäße nach der Atropineinträufelung ist tunlichst bei Lupenvergrößerung zu verfolgen.

Diese Verengerung der Gefäße, welche der Atropineinträufelung folgt, beweist demnach, daß die im Umkreis der geätzten bzw. verbrannten Stelle unmittelbar nach der Einwirkung entstandene Hyperämie durch eine Reizung der Vasodilatatoren zustande kommt. Hyperämien, welche durch Paralyse der Konstriktoren verursacht werden (so z. B. die entzündliche Hyperämie der Senfölconjunctivitis des Kaninchens) bleiben durch die Atropineinträufelung unbeeinflußt.

Der umgekehrte Weg, das Entstehen der vasodilatatorischen Hyperämie der Augenbindehaut des Kaninchens durch vorhergehende Atropineinträufelung zu verhindern, hat sich nicht bewährt, und zwar deshalb nicht, weil es nicht gelingt, eine vollkommene Lähmung der Gefäße zu erzielen; die Ätzung und Galvanokaustik ruft demnach immer einen gewissen Grad von reflektorischer Hyperämie hervor.

Auch Versuchen ähnlicher Art, welche wir an der menschlichen Haut ausgeführt haben, wohnt bloß eine beschränkte Beweiskraft inne. Die Haut wurde bei diesen Versuchen erst mit Atropin behandelt und hierauf eine zweite Substanz in die atropinisierte Hautstelle gebracht in der Erwartung, daß diese hier keine reflektorische Umgebungshyperämie hervorrufen wird, während sie an nicht atropinisierter Haut diese Hyperämie ohne weiteres zustande bringt. Nun ruft aber das Atropin, gleichviel, ob es durch Einspritzung in die Lederhaut oder vermittels Iontophorese eingeführt wird, an der Applikationsstelle ein quaddelartiges, von einem hyperämischen Hofe umgebenes Ödem hervor. Letzteres verhindert die Beobachtung einer etwaig infolge anderer Einwirkungen eintretenden Hyperämie in seinem Bereiche. Die Beobachtung ist demnach auf den Nachweis hyperämischer Veränderungen in der unmittelbaren Nachbarschaft der Atropinquaddel beschränkt. Da aber das Atropin selbst einen breiten hyperämischen Hof um die Quaddel herum hervorruft, so muß erst ein Zurückgehen des letzteren auf geringere Breite abgewartet werden, ehe man an den Versuch herantritt, die reflektorische Hyperämie durch Einspritzung oder iontophoretische Einführung einer zweiten Substanz in die Atropinquaddel hervorzurufen. Während dieser Zeit kann aber die Atropinwirkung schon abnehmen. Es muß daher eine Substanz gewählt werden, welcher die Fähigkeit, die reflektorische Hyperämie hervorzurufen, in besonderem Maße zukommt bzw. Versuchspersonen, welche besonders stark in diesem Sinne reagieren.

Wir haben zur Injektion 1 mg Atropin in 1 ccm destilliertem Wasser gelöst benutzt und damit einen heller- bis kronengroßen Hautbezirk infiltriert. (Das bei der Cocaininfiltration geübte kreisförmige Umspritzen eines Hautbezirkes bewährt sich beim Atropin nicht. Die Vasodilatatoren innerhalb des Atropinringes werden nicht gelähmt.) Bei der Iontophorese wurden Elektroden von 2—3 cm Durchmesser benutzt und mit Hilfe derselben wenige Tropfen einer 1—10proz. Atropinlösung bis zum Entstehen eines deutlichen Ödems der Lederhaut (bei 5 M.-A. Stromstärke etwa 3—5 Min.) eingeführt. Nach Einführung des Atropins wurde 5—10—15 Min. gewartet, bis der hyperämische Hof erheblich zurückgegangen war. Hierauf wurde zumeist eine 20proz. Coffeinum natr. benzoicum- oder salicylicum-Lösung[1]), öfters auch eine 1—5proz. Morphiumlösung oder 10proz. Peptonlösung in die Lederhaut gebracht, und zwar zumeist durch Aufträufelung auf eine kräftige Pirquet-Verletzung oder durch Injektion einer minimalen Menge, zumeist bloß 0,05 ccm, in die oberflächlichste Schichte der Lederhaut.

[1]) Das Coffeinum citricum ist nicht geeignet, denn es verursacht Blutung.

Die Versuche ergaben nun zumeist folgende Resultate: War die Atropinwirkung eine genügend starke, so rief eine in die Mitte der Atropinquaddel eingespritzte Coffeinlösung keine reflektorische Hyperämie in der Umgebung der Atropinquaddel hervor. Wurde dagegen das Coffein ganz in die Nähe des Randes der Atropinquaddel gegeben, so daß angenommen werden konnte, daß es über die Grenze der letzteren diffundiert, so erschien sofort ein sektorartiger, breiter, hyperämischer Hof in der Richtung der Diffusion des Coffeins. Wird die Coffeinlösung in der Weise injiziert, daß die Hälfte auf die Atropinquaddel, die andere auf den die Quaddel umgebenden hyperämischen Saum fällt, so erscheint ein zweiter hyperämischer Hof, welcher die das Coffein enthaltende Hautstelle im Halbkreise umgibt. Zur Kontrolle wurden Hautstellen benützt, in welche vorher eine physiologische Kochsalzlösung oder 1—3% Morphium- bzw. 5% Pilocarpin- oder 1% Physostigminlösung injiziert wurde. Diese verhinderten alle nicht das Auftreten der reflektorischen Hyperämie, d. h. wurde durch diese Stoffe eine Quaddel erzeugt, so entstand bei nachträglicher Injektion irgendeiner stärker urticariogenen Substanz in die Mitte der Quaddel die reflektorische Hyperämie in weitem Umkreise um dieselbe.

Das Resultat war demnach nach vorheriger Atropinisierung der Haut *häufig* ganz dasselbe wie nach der Cocain- oder Novocaininfiltration, d. h. das Entstehen der reflektorischen Hyperämie in der Umgebung der Hautstellen, welche von der zweiten äußeren chemischen Einwirkung getroffen waren, wurde verhindert. Dieses Resultat trat aber nicht mit jener Regelmäßigkeit ein, daß wir gewagt hätten, gestützt allein auf diese Ergebnisse, einen endgültigen Schluß zu ziehen. Auch bei den Versuchen mit mechanischen (Stichelung) oder thermischen Einwirkungen (Applikation von Eprouvetten, welche mit 65—75° Wasser gefüllt waren) auf die atropinisierte Hautstelle waren die Ergebnisse nicht immer die erwarteten, d. h. nicht eben selten entsteht nach ihrer Anwendung doch ein hyperämischer Hof.

Wie lassen sich diese Versuchsergebnisse deuten? Doch wohl am ehesten durch die Annahme, daß in dem Falle, wo die reflektorische Hyperämie in der *Umgebung* der atropinisierten Stelle *nicht* entsteht, während sie an den Kontrollstellen zustande kommt, dieselbe auch an der atropinisierten Hautstelle nicht zur Entwicklung gelangte. In dem Falle aber, wo die reflektorische Hyperämie in der Nachbarschaft der atropinisierten Hautstelle sichtbar wurde, sie mutmaßlich auch auf der letzteren vorhanden war. In ersterem Falle kann angenommen werden, daß die Entstehung der reflektorischen Hyperämie in der Umgebung der Hautstelle, auf welche die zweite Substanz eingewirkt hatte oder welche der Stichelung oder der Wärmeeinwirkung ausgesetzt worden war, durch die vorherige Atropineinwirkung verhindert wurde; im

letzteren hingegen, daß — ceteris paribus — die vorherige Atropinwirkung im Vergleiche zur zweiten Einwirkung zu schwach oder schon zu sehr abgeschwächt war, um das Zustandekommen der reflektorischen Hyperämie zu verhindern.

Auf letztere Möglichkeit weist die Tatsache hin, daß in mehreren Versuchen eine stärker wirkende 3—5proz. Morphiumlösung die reflektorische Umgebungshyperämie trotz vorgehender Atropinisierung auszulösen vermochte, während letztere durch eine im Vergleiche zur Morphiumlösung viel schwächer wirksame 10proz. Peptonlösung, die an einer anderen Stelle derselben Atropinquaddel appliziert wurde, nicht hervorgerufen wurde.

Fast man in Anlehnung an die Versuchsergebnisse *Grolls* die Atropinwirkung als Lähmung der Vasodilatatoren auf, so kann auch aus diesen Experimenten mit einiger Wahrscheinlichkeit der Schluß gezogen werden, daß die reflektorische Umgebungshyperämie durch Vasodilatatorenreizung entsteht.

Die Versuche, auf welche wir jetzt übergehen, sind einerseits geeignet, als weitere Stütze für die Annahme zu dienen, daß die reflektorische Umgebungshyperämie, von welcher bisher die Rede war, einer Reizung der Vasodilatatoren ihre Entstehung verdankt, andererseits liefern sie ein Argument für die schon von verschiedenen Seiten (*Klemensiewitz*, *Groll* u. a.) ausgesprochene Ansicht, daß die „entzündliche" Hyperämie, d. h. die Hyperämie, welche an der Hautstelle entsteht, welche von den pathologischen äußeren Einwirkungen unmittelbar getroffen wird, einer Lähmung oder Parese des neuromuskulären Apparates der Gefäßwand ihre Entstehung verdankt[1]).

Diese Hyperämie wird durch Tonogen (Adrenalin) bloß wenig beeinflußt. Das Resultat der Tonogenwirkung hängt einerseits von dem Grade der Hyperämie, andererseits von der Konzentration der Tonogenlösung ab. Hochgradige entzündliche Hyperämie verschwindet nicht, selbst nach Anwendung konzentrierterer Tonogenlösung, solche geringeren Grades widersteht bloß schwächeren Lösungen, während sie unter dem Einflusse konzentrierter Lösung einer Anämie Platz macht. Die reflektorische Hyperämie dagegen, welche den durch die direkte Einwirkung erzeugten entzündlichen Herd in Form eines hyperämischen Hofes umgibt, verhält sich unter Tonogenwirkung ganz wie die normale Haut. Auch ist die Tonogenwirkung auf normaler Haut und im hyperämischen Hofe von längerer Dauer als im Gebiete der entzündlichen Hyperämie.

---

[1]) Außer auf Grund früherer Untersuchungen *Töröks*, auf welche später kurz eingegangen wird, und der sogleich darzulegenden Untersuchungen, identifizieren wir „entzündliche", mit „am Orte der unmittelbaren pathischen Einwirkung entstandener" Hyperämie auch deshalb, weil diese Hyperämie während des ganzen Verlaufes der Entzündung bestehen bleibt, wohingegen der reflektorische hyperämische Hof bald vergeht, und weil das entzündliche Ödem ausschließlich in ihrem Bereiche zur Entwicklung gelangt.

Wird eine Hautstelle öfters nacheinander 5—10 Min. lang mit Senföl fest eingerieben, so entsteht an der eingeriebenen Stelle eine entzündliche Hyperämie, welche von follikulären ödematösen Erhebungen begleitet wird und von einem lebhaft roten hyperämischen Hofe umgeben ist. Wenn auf dem mittleren ödematös-hyperämischen Gebiete, auf dem dieses umgebenden hyperämischen Hofe und in der gesunden Umgebung auf Pirquet-Verletzungen nebeneinander Tonogenlösungen verschiedener Konzentration appliziert werden, so findet man im Entzündungsgebiete nach Anwendung einer Tonogenlösung in einer Verdünnung von 1 : 10 000 deutliche Anämie, die Verdünnung 1 : 20 000 verursacht eine Anämie von weniger blasser Farbe, bei der Verdünnung von 1 : 30 000 ist sie bloß sehr wenig angedeutet und bei einer solchen von 1 : 50 000 hört die Tonogenwirkung auf. Am hyperämischen Hofe und an der normalen Haut läßt die Wirkung des Tonogens erst bei einer Verdünnung von 1 : 60 000 nach und hört erst bei einer solchen von 1 : 120 000 auf. Nach Anwendung der Tonogenlösung auf der entzündeten Haut beginnt die Hyperämie schon während einer halben Stunde zurückzukehren, und zwar am ehesten und deutlichsten bei der Verdünnung stärkeren Grades, so daß bei einer Verdünnung von 1 : 30 000 die Anämie gegen Ende dieser Frist schon vollkommen verschwunden ist. Im Bereiche der reflektorischen Umgebungshyperämie und auf der normalen Haut besteht die Anämie, welche durch die Tonogenlösung 1 : 30 000 hervorgerufen wurde, nach einer halben Stunde ganz unverändert.

Auch bei der Senfölconjunctivitis des Kaninchens kann man beobachten, daß die Hyperämie, welche nach Einträufelung einer starken Tonogenlösung blasser wird, nach kurzer Zeit, öfters schon nach einigen Minuten, in ursprünglicher Stärke wiederkehrt. Die Tonogenwirkung auf die reflektorische Hyperämie im Anschlusse an die punktförmige Kauterisation der Conjunctiva währt dagegen unverändert über eine Stunde.

Dieselbe Erfahrung kann man auch an Hautstellen machen, an welchen mittels Injektion oder Iontophorese Morphium (3 proz.), Atropin- (2 proz.) oder Pilocarpinlösung (5 proz.) eingeführt und auf diese Weise eine ödematöse Quaddel erzeugt wurde, welche von einem reflektorischen hyperämischen Hofe umgeben ist. Eine leichte Hyperämie ist an solchen Quaddeln öfters vorhanden. Diese macht unter Tonogenwirkung einer Anämie Platz. Selbst scheinbar ganz anämische Quaddeln werden nach Tonogenanwendung (mit der Methode Pirquet) blasser. Verdünnungen der Tonogenlösung, welche an der Quaddel keine Anämie mehr hervorbringen wirken am hyperämischen Hofe noch deutlich anämisierend (1 : 40 000—50 000). Die im Gebiete der Quaddel auf stärkere Tonogenwirkung (1 : 20 000—30 000) entstandene Anämie wird sehr bald (nach 15—20 Min.) wieder von einer leichten Hyperämie verdrängt, während sie im Bereiche der reflektorischen Umgebungshyperämie noch $^1/_4$—1 Stunde besteht.

Das verschiedene Verhalten der Hyperämie des Gebietes der unmittelbaren äußeren Einwirkung und der Hyperämie der Umgebung gegenüber der Tonogenwirkung deutet an, daß sie ihrem Wesen nach verschieden sind. Wir glauben nicht fehlzugehen, wenn wir unsere Erfahrungen in bezug auf die Hyperämie der unmittelbar betroffenen Hautstelle im Sinne früherer Erklärungen des Wesens der entzündlichen Hyperämie deuten. Demzufolge nehmen wir an, daß es sich dabei um eine Parese des neuromuskulären Apparates der Gefäße handelt. Diese ist die Ursache, daß, wenn überhaupt, bloß konzentriertere Tonogenlösungen eine Vasokonstriktion hervorzurufen imstande sind, und daß letztere binnen kurzem wieder von der Hyperämie abgelöst wird. Der

ungestörte Effekt und die Dauer der Tonogenwirkung im Gebiet der reflektorischen Umgebungshyperämie dagegen spricht dafür, daß der neuromuskuläre Apparat hier vollkommen funktionstüchtig ist. Diese Hyperämie muß daher durch Reizung der Vasodilatatoren zustande kommen.

Das letztere ergibt sich mit hoher Wahrscheinlichkeit auch aus folgendem Tonogenversuche. Wird Tonogen in die Haut eingeführt (am besten iontophoretisch), so erhalten wir einen anämischen Hautbezirk, der von einem hyperämischen Hofe umgeben ist. Wird nun der anämische Bezirk einer entsprechend starken chemischen (z. B. durch Einführung einer 1—3 proz. Morphium-, 20 proz. Coffeinum natr. benzoicum- oder 1 prom. Histaminlösung vermittels Pirquet, intracutaner Injektion oder Iontophorese mit kleinerer Elektrode) bzw. mechanischen (durch Stichelung) oder galvanischen Einwirkung ausgesetzt, so entsteht trotz der Anämie an der von der äußeren Einwirkung unmittelbar getroffenen Stelle Hyperämie und Ödem und um dieselben herum ein hyperämischer Hof, welcher den restlichen Teil des anämischen Hautbezirkes mehr oder weniger in Anspruch nimmt. Grad und Dauer dieses hyperämischen Hofes hängt von der Stärke der Einwirkung bzw. von der Substanz ab, durch welche er hervorgerufen wurde. Auf schwache elektrische und mechanische Einwirkungen entsteht er überhaupt nicht. Auf stärkere elektrische und mechanische, besonders aber auf chemische und thermische Einwirkung entwickelt er sich allmählich, und zwar fleckig und blasser auf relativ schwächere, diffus und lebhafter rot auf intensivere Einwirkungen. Wird auf eine mit 1 pro mill. Tonogenlösung iontophoretisierte (3. mA 3 Min.) Hautstelle eine 1 proz. Morphiumlösung durch eine Pirquet-Verletzung eingeführt, so entsteht der hyperämische Hof binnen 1—2 Min. und dauert 10—20 Min., nach Einführung einer 3 proz. Morphiumlösung vermittels Iontophorese in ein mit 1 : 10 000 verdünnter Tonogenlösung auf iontophoretischem Wege anämisiertes Hautgebiet (5 mA 3 Min.) entsteht ein hyperämischer Hof um die ödematöse Quaddel herum, welcher 1 Stunde bestehen bleiben kann. Der durch Stichelung auf der iontophoretisch anämisierten Hautstelle hervorgebrachte hyperämische Hof bleibt bloß kurze Zeit bestehen, dauerhafter ist er, wenn er durch Wärmeeinwirkung (70°) hervorgerufen wurde.

Diese Versuchsergebnisse lassen sich am besten durch die Annahme erklären, daß im Bereiche des hyperämischen Hofes eine Vasodilatatorenerregung die durch das Tonogen verursachte Vasokonstriktion vorübergehend überwältigt. Weniger wahrscheinlich erscheint die Annahme, daß die durch die starke Tonogenwirkung verursachte Konstriktion der Blutgefäße, welche die interkurrente Hyperämie des hyperämischen Hofes überdauert (denn sie stellt sich ja nach Verschwinden des letzteren wieder ein), einer vorübergehenden Konstriktorenlähmung Platz mache. Die reflektorische Umgebungshyperämie kann daher mit hoher Wahrscheinlichkeit auch auf Grund dieser Erfahrungen eher als eine irritative aufgefaßt werden.

Wir werden auf diese Fragen später in Verbindung mit anderen Versuchen nochmals zurückkommen.

Wir wenden uns jetzt zur Untersuchung der Pathogenese des lokalen Ödems, welches durch äußere physikalische oder chemische Einwirkungen hervorgebracht wird, vorzüglich zu der des urticariellen Ödems.

In den Ansichten über das Entstehen der Urticariaquaddel spiegeln sich die Kenntnisse und Theorien wieder, zu welchen die Forschung in bezug auf die Blut- und Lymphströmung sowie auf das Ödem gerade gelangte. Nach der Entdeckung der vasomotorischen Nerven wurde die Urticaria von vielen als der Typus eines von den vasomotorischen Zentren ausgelösten Prozesses betrachtet. Später wurde versucht, in Anlehnung an die Untersuchungen von *Cohnheim* eine Kongruenz zwischen urticariellen und entzündlichen Gefäßveränderungen und die Unabhängigkeit auch der ersteren vom zentralen Nervensystem nachzuweisen. Die auf die Lymphbildung bezügliche Filtrationstheorie *Ludwigs* fand ihren Vertreter in *Unna*, ebenso wie die Sekretionstheorie *Heidenhains* in *Neisser*. Allmählich gelangen die neueren Ansichten, welche perivasalen Faktoren die maßgebende Rolle bei der Entstehung des Ödems zuerkennen, auch in den Auffassungen von der Pathogenese der Urticaria immer mehr zum Ausdrucke. *Ebbecke* vertrat auf Grund seiner Untersuchung des Dermographismus schon im Jahre 1917 den Standpunkt, daß die von funktionierenden Zellen der Epidermis abgeschiedenen zellschädlichen Abfallsstoffe, falls sie nicht durch einen vermehrten Blutstrom oder Stoffaustausch aus dem Gewebssaft in die kleinen Venen weggeschwemmt werden, eine Flüssigkeitsansammlung veranlassen. Auch in einer späteren Arbeit, in welcher er die quaddelerzeugende Wirkung des galvanischen Stromes untersuchte, gelangte er zu dem Ergebnisse, daß aus dem Zellinneren in die Umgebung gelangende Stoffe „Erweiterung des Capillarlumens, Vermehrung der Zahl durchbluteter Capillaren, Änderung von Druck und Stromgeschwindigkeit und bei höheren Graden — Austritt von Flüssigkeit aus der Gefäßbahn in die Gewebsspalten" verursachen. Ist die Konzentration stark genug oder treten bei tiefergreifender Zellschädigung wirksamere Zerfallsprodukte aus, so wirken diese Stoffe chemotaktisch anziehend auf Leukocyten. *Ebbecke* anerkennt dabei auch die Existenz von Stoffen, welche ein Ödem durch direkte Wirkung auf die Capillaren hervorzurufen imstande sind. In einer vor kurzem erschienenen Arbeit vertritt *Wirz* im großen und ganzen die Auffassung von *Ebbecke* mit einem Einschlage aus den Theorien von *Eppinger* und *Ellinger*. Bei *Eppinger* spielt noch die Durchlässigkeit der Blutgefäßwände für Eiweiß beim Zustandekommen des Ödems eine wichtige Rolle. Er beschuldigt das träger funktionierende Gewebe, zur Ödembildung zu neigen. Die gesteigerte Gewebstätigkeit dagegen führe zu einem Abbau der in den Gewebsspalten befindlichen Proteinkörper und damit zum Freiwerden des durch die letzteren festgehaltenen Salzes und Wassers. Laut *Ellinger* ist bei der Entstehung des Ödems der Quellungsdruck der im Blute und im Gewebe enthaltenen Proteine das Maßgebende; die gesteigerte Gefäßwanddurchlässigkeit, deren „prinzipielle Bedeutung" nicht geleugnet wird, tritt ganz in den Hintergrund. *Wirz* betrachtet die volle Reaktionsfähigkeit des Gewebes als erste Bedingung für die Entstehung des urticariellen Ödems. Die unter dem Einfluß der urticariaerzeugenden Einwirkungen im *Gewebe* vor sich gehenden „chemischen, physikalischen, kolloidalen und elektrischen Umsetzungen" sollen dann die Bildung des Ödems durch Anziehung von Flüssigkeit aus dem Capillargebiete und im Endergebnis mit Ablauf der Umsetzung den Abfluß der überschüssigen Flüssigkeit bedingen.

Wirz bezichtigt einen Teil der Forscher, welche sich mit der Pathogenese der Urticaria befaßt haben, einen Kampf um Schlagworte, befangen im Dienste einer vorgefaßten Meinung, geführt zu haben. Vor allem diejenigen, welche sich mit der Frage beschäftigt haben, ob das urticarielle Ödem durch lokale Einwirkungen auf die Gefäßwand oder durch Vermittlung des zentralen Nervensystems zustande kommt, und die den Beweis dafür zu erbringen trachteten, daß das urticarielle Ödem, sofern es vom Inneren des Körpers her entsteht, auf hämatogenem Wege erzeugt wird. Auf diese Anklage eingehender zu reagieren ist wohl überflüssig.

Die Ansicht, daß an die Untersuchung der Pathogenese des urticariellen Ödems nicht herangetreten werden dürfte mit Hilfe einer schon vorher aufgestellten Hypothese, ist jedenfalls zurückzuweisen. Die vorgefaßte Meinung darf bloß auf die Darstellung der Tatsachen nicht abfärben. Kommt sie bei der Deutung der letzteren zum Ausdruck, so ist das mit keinem Schaden verbunden. Denn die Korrektur ist auf Grund der mitgeteilten Tatsachen möglich. Übrigens könnte *Wirz* nicht ohne diese vorhergegangenen Arbeiten die Darstellung seiner Anschauung über die Pathogenese der Urticaria auf S. 218 kurzerhand mit folgenden Worten beginnen: „Auf dem Blutwege oder von außen gelangen Stoffe in das Hautgewebe . . .“

Durch frühere Untersucher wurde festgestellt: 1. daß bei der Urticaria histologische und chemische Veränderungen vorhanden sind, welche auf eine gesteigerte Durchlässigkeit der Gefäßwand schließen lassen, 2. daß diese Veränderungen mit jenen vergleichbar sind, welche *Cohnheim* in seinen bekannten Experimenten an den Blutgefäßen bei der akuten Entzündung nachgewiesen hat, 3. daß die urticarielle Flüssigkeitsansammlung experimentell unter den gleichen Versuchsbedingungen hervorgerufen werden kann, unter welchen es *Cohnheim* gelang, eine akute Entzündung zu erzeugen, d. h. auch an Hautstellen, welche außer Verbindung mit den vasomotorischen Zentren gesetzt wurden, oder deren Nerven vollkommen durchtrennt waren, 4. daß es eine Anzahl von Substanzen gibt, welche befähigt sind, nach lokaler Applikation in die Lederhaut ein urticarielles Ödem hervorzurufen, und daß es auch gelingt, durch Injektion derartiger Substanzen in die Blutbahn Urticaria zu erzeugen.

Bevor wir nun in unseren Untersuchungen weiter gehen, muß einer der Autoren der vorliegenden Arbeit (*Török*) einiges ganz Persönliches vorbringen, um weiteren Mißverständnissen vorzubeugen.

Wirz hat nämlich in dem angeführten Artikel einen recht temperamentvollen Angriff gegen meine Auffassung der Urticaria als „flüchtige Entzündung der Blutgefäße“ gerichtet, der davon zeugt, daß er meine Stellungnahme in der Frage der Entzündung nicht kennt. Das entschuldigt ihn gewissermaßen. Immerhin hätte er in einer auch von ihm zitierten Arbeit (Arch. f. Dermatol. u. Syphilis **53**: Über das Wesen der sogenannten Angioneurosen), welche ich im Jahre 1900 publiziert habe, auf S. 259, Fußnote, einen Hinweis auf diese finden können. Hier steht folgendes: „Obwohl ich auch heute noch an dem Standpunkt festhalte, den ich in bezug auf die Entzündung in Gemeinschaft mit *L. Philippson* in der „Allgemeinen Diagnostik der Hautkrankheiten“ vertreten habe und der Entzündung bloß als klinischen Begriff Berechtigung zuerkenne, wird in folgendem doch von der Entzündung in pathologisch-anatomischem Sinne gesprochen werden. Ich tue dies, weil sich ja in bezug auf die angioneurotischen Hautveränderungen die Frage ergeben hat, ob dieselben von Entzündungen im hergebrachten Sinne verschieden seien.“ In der „Allgemeinen Diagnostik der Hautkrankheiten“, S. 3 u. f., welche im Jahre 1895 erschienen ist, haben *Philippson* und ich den Entzündungsbegriff zerlegt in Gewebsveränderungen, welche der direkten, konzentrierten Wirkung der pathogenen Ursachen entsprechen und in die reaktiven Reizerscheinungen, welch letztere sich subjektiv als Jucken, Brennen, Schmerz, objektiv an dem Gefäßapparat als kongestive Hyperämie mit oder ohne Ödem bemerkbar machen. Histologisch gehört hierher auch die celluläre Auswanderung aus den Gefäßen und die proliferativen Erscheinungen an den fixen Gewebszellen. In einer anderen,

von *Wirz* ebenfalls zitierten Arbeit: „Die Lehre von der angioneurotischen und hämatogenen Hautentzündung“ (Dermatol. Zeitschr. **17**, 718 u. 719. 1910) ist diese Stellungnahme wieder präzisiert und besonders hervorgehoben, daß an der Haut die reaktiven Reizerscheinungen der Blutgefäße, d. h. Erscheinungen, welche wir sonst als stete Begleiter der Entzündung finden, gerade als Angioneurosen beschrieben werden (Erythemflecke, Papeln, Quaddeln). Der früher „noch allgemein anerkannte Unterschied zwischen den lokalen Prozessen der Entzündung (oder richtiger reaktiven Reizung) und der Angioneurose wurde von uns — zurückgewiesen“. In meiner speziellen Diagnostik (Wien 1906, S. 32) habe ich sogar den Versuch unternommen, die Bezeichnung Entzündung selbst im klinischen Sinne so wenig als möglich zu benutzen, und die an den Blutgefäßen verlaufenden Veränderungen, welche das Substrat auch für den klinischen Erscheinungskomplex der akuten Entzündung liefern, mit dem Namen der „reaktiven Blutgefäßstörung“ belegt. Ich habe damit keinen Erfolg gehabt. Aus diesen Arbeiten — es sind bloß solche, welche *Wirz* anführt, oder auf welche seine Aufmerksamkeit hingelenkt werden konnte durch Arbeiten, welche er zitiert — ist ersichtlich, daß ich unter Entzündung ausschließlich die Gefäßveränderungen zusammenfasse, welche dem Symptomenkomplex der Rötung und Schwellung zugrunde liegen. Ein solches Vorgehen schien mir empfehlenswert auch infolge der Erkenntnis, daß die Bezeichnung „Entzündung“ sich viel zu sehr eingebürgert hat, um außer Gebrauch gesetzt werden zu können, und daß demnach die Notwendigkeit besteht, dem durch die lange klinische Erfahrung geschaffenen Begriffe eine allgemein pathologische Unterlage zu geben. Diese Unterlage bietet eben die „reaktive Blutgefäßstörung“. Ein anfangs 1923 in ungarischer (Gyógyászat Nr. 10, ref. im Zentralbl. f. Haut- u. Geschlechtskrankh. **9**, 17), im Oktober 1923 auch in englischer Sprache erschienener Artikel (Inflammation, Arch. of dermatol. a. syphil. **8**, 505) präzisiert diesen Standpunkt in eingehender Weise. Der letztere deckt sich am ehesten mit dem von *Thoma* vertretenen mit dem Unterschiede, daß *Thoma* den Begriff Entzündung und auch die Bezeichnung vollkommen ablehnt, während ich die Bezeichnung für die reaktive Blutgefäßstörung beibehalte. In bezug auf den Unterschied, welcher zwischen dieser Auffassung und den Annahmen *Cohnheims* besteht, verweise ich auf meine zuletzt angeführte Arbeit.

Daß nun *Wirz* die Ansichten von *Marchand* und *Lubarsch*, d. h. zweier Anhänger der Entzündungslehre, gegen mich anführt, entbehrt nicht eines etwas humorvollen Beigeschmackes. Ich kann ihm nur beipflichten, wenn er im Anschlusse an die Zitate aus *Marchands* und *Lubarschs* Arbeiten erklärt (l. c. S. 221 unten), „daß die Urticaria ... in diesem Sinne keine Entzündung ist“. Wenn *Wirz* mit Genugtuung die richtige Feststellung von *Marchand* anführt, daß „die ... Ansichten über ... die ... (Entzündung) ... in ihrer Gesamtheit ein Bild einer fast chaotischen Verwirrung sind“, so hätte er meiner Meinung nach eben deshalb etwas mehr Gewicht darauf legen können, bei der Niederschrift seiner Kritik *meines* Standpunktes seine Argumente *bloß* gegen die Ansicht zu richten, welche *ich* in dieser Frage vertrete.

Welchen Standpunkt immer man aber in bezug auf die Entzündung einnehme, nichts kann dem im Wege stehen, daß die positiven Ergebnisse der auf die bei ihr zu beobachtenden Vorkommnisse bezüglichen Untersuchungen für die Erklärung gleichartiger Prozesse verwertet werden. Wenn z. B. *Cohnheim* von exsudativen Vorgängen der Haut nachweisen konnte, daß sie auch nach vollkommener Unterbrechung der Nervenleitung von und zum Zentrum zustande kommen, so ist die Folgerung zulässig, daß Prozesse, deren Identität mit den von *Cohnheim* untersuchten Veränderungen durch die Anwesenheit der Hyperämie, das Vorhandensein eines eiweißreichen Ödems und die Auswanderung weißer Blutzellen fest-

zustellen ist, ebenfalls unabhängig vom zentralen Nervensystem, d. h. durch lokale Einwirkungen in der Peripherie zustande kommen können, eine Annahme, welche übrigens in bezug auf die Urticaria zuerst und schon vor vielen Jahren von *Philippson*, vor kurzem von mir auch experimentell erwiesen wurde (Acta dermato-venereol. 4, 22. 1923; ref. Zentralbl. f. Haut- u. Geschlechtskrankh. 10, 143).

Kümmert man sich nicht weiter um die Bezeichnung: Entzündung, sondern achtet man auf das Wesen, so ist es leicht festzustellen, daß der Standpunkt von *Wirz* und der von *Philippson* und *Török* vertretene sich in einem Punkte begegnen. Sowohl für *Wirz* als für *Philippson* und *Török* ist der Prozeß beim Zustandekommen des flüchtigen Ödems der Lederhaut, welches die Grundlage der Urticariaquaddel bildet, im Wesen ein lokaler, in der Haut vor sich gehender. *Wirz* verlegt die primäre Störung ins Gewebe, kann aber der Beihilfe des Blutstromes und der Blutgefäße nicht entraten, *Philippson* und *Török* verlegten sie in die Blutgefäßwände, können natürlich nach den neueren Erfahrungen nicht in Abrede stellen, daß das Gewebe mit eine Rolle spielt. Beide Auffassungen stehen im Gegensatz zu der neuristischen Lehre, welche die Urticariaquaddel durch Einflüsse entstehen läßt, welche vom *zentralen* Nervensystem ausgehen. (Daß bei der Entzündung und Urticaria peripherische Nerveneinflüsse mitspielen, ja daß, solange die Reizleitung nicht unterbrochen ist, auch reflektorische Nerveneinflüsse mitwirken können, sei auch hier wieder zugegeben und ist immer zugegeben worden.)

Wirz ist bei der Deutung seiner Versuchsergebnisse von den Theorien *Ebbeckes*, *Eppingers* und *Ellingers* beeinflußt. Wir werden nun den Versuch unternehmen, Ergebnisse, welche wir durch ähnliche eigene Untersuchungen erhalten haben, anders zu erklären. Die Kenntnisse der Entstehung des Ödems sind zwar derzeit noch so unvollkommen, daß selbst ein so gewiegter Kenner der Frage, wie *L. Loeb*, jede Stellungnahme derzeit als bloß provisorisch erachtet. Immerhin sind es gerade seine Erläuterungen zu den modernen Ergebnissen der Ödemforschung und die von ihm geübte Bewertung ihrer Resultate, welche uns neben unseren früheren und jetzigen Untersuchungsergebnissen veranlaßt, der Gefäßwand und ihrer Permeabilität die größere Bedeutung für das Zustandekommen des urticariellen Ödems zuzuerkennen. (*L. Loeb*, Edema in Medicine 2, 1923.)

L. Loeb kommt in bezug auf die lokalisierten Ödeme, zu welchen er auch die Urticaria und das Quinckesche Ödem stellt, zu folgenden Schlüssen: Es kann angenommen werden, daß sowohl funktionelle als toxische Einwirkungen Veränderungen der Permeabilität der Blutgefäße verursachen. Es kann angenommen werden, daß eine allmähliche Steigerung der Permeabilität von der durch funktionelle Bedingungen verursachten zu der im allgemeinen durch toxische und entzündungserregende Einflüsse verursachten vorhanden ist, welch letztere selbst zelligen Elementen den Durchtritt durch die Gefäßwände ermöglichen. Je größer die Permeabilität, um so größer ist die Menge der großen Molekel und besonders der Kolloide, welche durch die Gefäßwände hindurchtreten können.

In gewisser Hinsicht kann die Blutgefäßwand einer Membran verglichen werden, welche im allgemeinen große Molekel eher zurückhält als kleinere, z. B. Glucoselösungen werden in größerem Maße zurückgehalten als Kochsalzlösungen. Sie verhält sich einmal ähnlich wie die von *Bechhold* für die Ultrafiltration angegebenen Filter oder ähnelt einem Filter mit weiten Poren. Zwischen diesen Extremen gibt es alle möglichen Übergänge.

Im allgemeinen kann festgestellt werden, daß Einwirkungen, welche eine Gefäßerweiterung hervorzurufen und den Tonus der Capillaren herabzusetzen trachten, auch die Tendenz haben, die Permeabilität der Gefäßwände zu steigern und damit die Bildung des Ödems zu begünstigen, und daß Kontraktion der Gefäße den entgegengesetzten Effekt hat.

In bezug auf die Rolle der Proteine beim Zustandekommen des Ödems äußert er sich folgendermaßen: Es ist sehr wahrscheinlich . . ., daß die Proteine bloß einen sekundären Faktor darstellen, welcher eine Bedeutung bloß dann erhält, wenn primäre Faktoren, welche die Verteilung und Ausscheidung des Wassers regulieren, fehlerhaft funktionieren. Proteine spielen daher in bezug auf das Ödem eine Rolle, welche der der Salze ähnelt. Keine dieser Substanzen initiiert das Ödem, aber beide haben in der Folge einen Anteil an seiner weiteren Entwicklung. Doch gibt es hier auch wichtige Unterschiede: Änderungen der Konzentration oder des Charakters der Proteine besitzen nicht den Einfluß auf die Entstehung des Ödems, welche dem des NaCl vergleichbar wäre; Entwicklung und Ausscheidung ödematöser Flüssigkeiten sind deutlich unabhängig von ihrem Proteingehalt; die Wirkung verschiedener Substanzen auf das Wasserbindungsvermögen der Proteine entspricht nicht der Wirkung dieser Substanzen auf das Ödem.

Wenn es demnach auch nicht wahrscheinlich ist, daß die Retention des Wassers in den Gewebsspalten hauptsächlich von der Menge der Proteine abhängig ist, welche durch die Capillarwände hindurchgehen können, so muß doch dieses Protein Wasserretention verursachen und demnach eine zumindest subsidiäre Rolle bei der Entwicklung des Ödems spielen. Es scheint demnach, daß die Ansichten *Eppingers*, welche auch durch Experimente *Ellingers* gestützt werden, bloß in einem restringierten Sinne zu Recht bestehen.

Und endlich: Änderungen der Durchlässigkeit der Capillarwände zusammen mit Konzentrationsdifferenzen vorzüglich des Kochsalzes scheinen hauptsächlich verantwortlich zu sein für die abnorme Retention von Flüssigkeit in den Gewebsspalten und den Körperhöhlen. Eine abnorme Verteilung der Proteine spielt möglicherweise eine ergänzende (contributory) Rolle. Andere Faktoren sind von geringerer Bedeutung.

Die Hauptstützen für die Annahme, daß bei der Bildung des urticariellen Ödems eine Aktivität des Hautgewebes, eine Ansaugung von Flüssigkeit aus den Blutgefäßen durch das gereizte Gewebe das Primum movens sei, entnimmt *Wirz* Experimenten, bei welchen er das Ödem auf gestauter oder anämischer Haut erzeugte. Wurde die Stauungsbinde in der Weise angelegt, daß der arterielle Zufluß unbehindert blieb und die venöse Stauung 10 Min. unterhalten, so wurde die Bildung der Quaddel nach Anodenreizung der Haut um mehr als das Doppelte in der Zeit verzögert, und die Stärke der Quaddeln blieb erheblich hinter denen der normalen Haut zurück. Wurde der arterielle Zufluß gänzlich gehemmt, so bildete sich während der Unterbindung überhaupt keine Quaddel, sondern bloß ein livider Fleck, an dessen Stelle sich nach Wiederherstellung des Kreislaufes die ödematöse Quaddel bloß zögernd entwickelte, während sich die Kongestion der Gefäße sogleich einstellte. In beiden Fällen, besonders aber im zweiten, kommt es, wie *Wirz* auseinandersetzt, zu einer Überladung des Hautgewebes mit Kohlensäure und anderen schädlichen Stoffen, die eine Herabsetzung der Gewebsfunktion

verursacht, so daß die Fähigkeit des letzteren, Flüssigkeit anzusaugen, herabgesetzt oder ganz aufgehoben ist. Auch der Eintritt normaler Gefäß- und Zirkulationsverhältnisse nach Abnahme der Binde ermöglicht nicht eher eine Flüssigkeitsansammlung, als bis das Gewebe von allen Schädlichkeiten befreit seine volle Reaktionsfreiheit wieder erhalten hat.

Wir haben ähnliche Versuche ausgeführt. Zur Erzeugung der Quaddel benutzten wir zumeist irgendeine der bekannten urticariogenen Substanzen, zumeist Morphium, Atropin oder Pepton, doch haben wir auch Versuche in der von *Ebbecke* bzw. von *Wirz* angegebenen Weise mit dem galvanischen Strom ausgeführt. Bei unseren Versuchen wurden wir in erster Reihe von dem Gedanken geleitet, zu untersuchen, welchen Einfluß auf die Entstehung, den Bestand, die Rückbildung und die Intensität des urticariellen Ödems der verschiedene Grad der Umschnürung mit der Stauungsbinde, d. h. die dadurch peripherwärts von der Umschnürungsstelle bedingten Änderungen des Blutdrucks ausüben. Wir haben deshalb eine Reihe von Versuchen in der Weise ausgeführt, daß wir zur Umschnürung den Apparat von Riva-Rocci benutzten. Der Grad der Kompression wurde von dem leichtesten, eben zur Erzeugung einer deutlichen Cyanose nötigen bis zu dem für die vollkommene Unterbrechung der arteriellen Strömung genügenden variiert und an der Höhe der Quecksilbersäule des Apparates gemessen. Wir teilen hier einige unserer Versuche mit (s. Tab. 1).

Bei vollständiger Unterbrechung oder excessiver Behinderung der arteriellen Strömung durch die Kompression entsteht nach Injektion der urticariogenen Substanz in die Lederhaut kein Ödem. Das war in den von uns untersuchten Fällen bei einem Stande der Quecksilbersäule zwischen 120—95 mm und 90—80 mm der Fall, was ungefähr einem arteriellen Blutdrucke von 0,25 bzw. 30, 35 oder 40 mm unterhalb der abgeschnürten Stelle entspricht. Bei einer Höhe der Quecksilbersäule von 95 bzw. 90, 85 oder 80 mm beginnt das Ödem sich bemerkbar zu machen.

Wird der Blutzufluß durch weitere Lockerung der Armbinde etwas mehr freigegeben, so steigt mit Zunahme des Blutdruckes unterhalb der Umschnürung auch die Stärke des Ödems. Doch sind die Quaddeln, wie aus den mitgeteilten Beispielen ersichtlich ist, bei einem mittleren Quecksilberdrucke zwischen 45—80 mm, d. h. ungefähr bei einem Blutdrucke von 75—35 mm, flacher und weniger gespannt. Auch ist der Beginn ihrer Entstehung um etwas ($^1/_2$—2 Min.) retardiert.

Nach ganz lockerer Umschnürung, welche der arteriellen Strömung kein erhebliches oder überhaupt kein Hindernis entgegenstellt, in unseren Fällen bei einer Einstellung des Apparates auf 15—35 mm Quecksilberdruck, d. h. bei dem arteriellen Blutdruck von 105—85 mm unterhalb der Umschnürung entsprechen die Quaddeln des gestauten Armes in bezug auf Entwicklungsbeginn, Verlauf, Größe und Prallheit vollkommen denen des normalen Armes. Bei leichter Einstellung hatten wir ein und das andere Mal den Eindruck, daß die Quaddel des gestauten Armes etwas praller prominiere.

Ähnliche Resultate erzielten wir auch bei dem urticariellen Ödem, welches wir in der von *Wirz* angegebenen Weise mit dem galvanischen Strom durch Aufsetzen der Anodennadel auf die Haut erzeugten (s. Tab. 2).

Tabelle 1.

Name	Blutdruck	Dauer der Umschnürung bis zur Injektion	Höhe des Hg-Druckes im R.R.-Apparat	Menge des injizierten Morphiums	Beginn der Quaddelbildung nach der Injektion	Umfang der Quaddel	Hyperämischer Hof	Bemerkungen
	mm	Min.	mm	ccm	Min.			
K. M.	120	15	15	1/40 8% Mo.	$1^1/_2$	Nach 5 Min. 11—12 mm Nach 10 Min. 14—16 mm	Vorhanden	Geringe Cyanose des umschnürten Armes. Keine Pulsdifferenz zwischen beiden Armen. Auf dem nichtumschnürten Arme entsteht die Quaddel gleichzeitig mit der des umschnürten. Letztere stärker gespannt.
K. M.	120	15	20	„	2	Nach 5 Min. 9—11 mm Nach 15 Min. 15—17 mm	„	Geringe Cyanose. Keine Pulsdifferenz. Gleichzeitiges Erscheinen der Quaddeln beiderseits. Keine Differenz zwischen umschnürten und nichtumschnürten Arm.
S. F.	120	15	35	„	$2^1/_2$	Nach 5 Min. 10—14 mm Nach 15 Min. 12—17 mm	„	Deutliche Cyanose des umschnürten Armes. Puls gut fühlbar. Beiderseits gleichzeitige Entstehung der Quaddeln, welche an der unterbundenen Seite etwas größer werden.
K. B.	120	15	45	1/40 2% Mo.	2	Nach 5 Min. 7—8 mm Nach 10 Min. 10—15 mm	Etwas stärker ausgebreitet	Stark ausgeprägte Cyanose. Puls schwächer am umschnürten Arm. Am nichtumschnürten Arm entstehen die Quaddeln schon nach $1^1/_2$ Min. Sie sind größer (15—20, 20 bis 23 mm) und praller.
K. S.	115	15	60	„	2	Nach 5 Min. 10—15 mm Nach 10 Min. 12—18 mm	Vorhanden	Stark ausgeprägte Cyanose. Puls schwach fühlbar. Keine wesentliche Differenz in der Größe der Quaddeln. Auf der nichtumschnürten sind sie voller und praller und entstehen schon nach $1^1/_2$ Min.
K. B.	120	15	70	„	3	Nach 5 Min. 8—9 mm Nach 10 Min. 11—11 mm Etwas hyperämische, flachere, weniger volle Quaddeln	„	Starke Cyanose. Puls sehr schwach an dem umschnürten Arm. Auf der nichtumschnürten Haut entsteht die weiße gespannte Quaddel schon nach $1^1/_2$ Min. und hat einen Umfang von 10:15 — 12:16 mm.
F. E.	115	15	80	„	3	Nach 5 Min. 12—20 mm Nach 10 Min. 14—30 mm Sehr flache Quaddeln	„	Sehr starke Cyanose mit ziegelroten Flecken vermischt. Sehr schwacher Puls am unterbundenen Arm. Am nichtumschnürten Arm sind die Quaddeln voll, prominent gespannt nnd entstehen schon nach 1 Min. Ihr Umfang ist kleiner.
I. I.	110	15	90	1/40 3% Mo.	—	—	—	Am umschnürten Arm entsteht an der Injektionsstelle ein cyanotischer Fleck ohne Ödem. Wird die Binde gelockert, so beginnt bei 80 mm Hg-Druck die Entwicklung eines leichten Ödems am Rande, bei 70 mm im ganzen Bereiche des Flecks.
S. J.	115	15	100	„	—	—	—	An der Injektionsstelle cyanotischer Fleck. Beginn eines leichten Ödems am Rande des cyanotischen Flecks bei 90 mm Hg-Druck. Steigerung des Ödems bei 80 mm.
K. E.	120	10	100	„	—	—	—	Beginn der Entstehung des Ödems an der nach der Injektion entstandenen cyanotischen Hautstelle bei 95 mm Hg-Druck. Verstärkung desselben bei 85 mm.
N. A.	120		150	„		—	—	Vor Anlegen der Binde wurde durch Massage eine starke kongestive Hyperämie der Haut hervorgerufen. Injektion der Morphiumlösung sogleich nach Anlegen der Binde. Puls nicht fühlbar.

Tabelle 2.

Name	Blutdruck mm	Höhe des Hg.-Druckes während des Versuches mm	Dauer und Stärke des galvanischen Stromes	Effekt der Einwirkung	Effekt der gleichen Einwirkung auf dem nicht umschnürten Arm
J. I.	120	25	1 Min. 1 mA	Nach 2 Min.: Beginn des Ödems. „ 5 „ : StraffeQuaddel von 4—4 mm Durchmesser. „ 10 Min.: Etwas flachere, rosig gefärbte Quaddel von 5—5 mm Durchmesser, „ 15 Min.: Beginn der Rückbildung des Ödems. Hyperämischer Hof.	Nach 2 Min.: Beginn des Ödems. „ 5 „ : StraffeQuaddel von 4—4 mm Durchmesser. „ 10 Min.: Quaddel etwas flacher. 5—5 mm Durchm. „ 15 Min.: Quaddel in Rückbildung begriffen. Hyperämischer Hof.
Z. J.	120	50	1 Min. 1 mA	Nach $8^1/_2$ Min.: Beginn des Ödems. „ 5 „ : Flache,rosigeQuaddel von 8—4 mm Durchm. „ 10 Min.: Flache Quaddel von 4—4 mm Durchmesser. „ 15 Min.: Beginn der Rückbildung des Ödems. Hyperämischer Hof von Beginn an.	Nach 8 Min.: Beginn des Ödems. „ 5 „ : Straffe Quaddel von 5—5 mm Durchmesser. „ 10 Min.: Quaddel etwas flacher. 6—6 mm Durchm. „ 15 Min.: Quaddel in Rückbildung begriffen. Hyperämischer Hof.
J. P.	115	70	1 Min. 1 mA	Nach $8^1/_2$ Min.: Beginn des Ödems. „ 5 „ : Flache, rosig gefärbte Quaddel von 5—5 mm Durchmesser. „ 10 Min.: Idem. „ 15 „ : Beginnende Rückbildung. Hyperämischer Hof von Beginn an.	Nach 2 Min.: Beginn des Ödems. „ 5 „ : Sehr straffe Quaddel von 4—4 mm Durchm. „ 10 Min.: Durchmesser der Quaddel 5—5 mm. „ 15 Min.: Abflachen der Quaddel beginnt. Hyperämischer Hof.

Auch hier folgt der Steigerung des Hg-Druckes, dem entsprechenden Sinken des Blutdruckes peripherwärts von der Umschnürungsstelle und der Behinderung des arteriellen Zuflusses eine leichte Verspätung und eine verminderte Intensität des urticariellen Ödems.

In einem Falle von sehr intensivem ödematösen Dermographismus war eine Verspätung der Quaddelbildung weder bei einem Hg-Druck von 25—50 mm noch bei einem solchen von 70—80 mm bemerkbar. Die Wirkung des niedrigern Blutdruckes (bei 70—80 mm Hg-Druck) äußerte sich bloß in einer verminderten Intensität des Ödems.

Nach vollständiger Unterbindung des arteriellen Zuflusses entsteht weder auf galvanische Einwirkung noch auf der von Dermographismus befallenen Haut auf mechanische Einwirkung ein urticarielles Ödem.

Diese Versuchsergebnisse stehen mit denen von *Hirschfeld* (zitiert nach *L. Loeb*) im Einklang, denen zufolge bei Tieren, bei welchen der Blutdruck unter ein bestimmtes Maß sinkt, kein Ödem entsteht und auch das entzündliche Ödem der Senfölconjunctivitis des Kaninchens einen bestimmten Grad des Blutdruckes erheischt.

Daß es in diesen Versuchen das Sinken des Blutdruckes und nicht eine in Folge des gestörten arteriellen Blutzuflusses etwa verringerte Menge des in den Blut-

gefäßen des umschnürten Armes vorhandenen Blutes war, welches in erster Reihe die Entstehung der Quaddeln verhinderte bzw. beeinträchtigte, geht zur Genüge schon aus der Tatsache hervor, daß die dunkelroten cyanotischen Stellen, welche an der Injektionsstelle am maximal umschnürten Arme entstehen, ganz besonders mit Blut gefüllt sind. Trotzdem entsteht an ihnen keine Quaddel, weil der Blutdruck nicht genügt, um die Blutflüssigkeit durch die Gefäßwand zu pressen. Am klarsten geht das aus den Ergebnissen jener Versuche hervor, in welchen bloß eine *starke* Behinderung, aber keine vollständige Unterbrechung der arteriellen Strömung verursacht wurde (s. diesbezüglich auch Tab. 3). Hier muß jedenfalls eine Steigerung des Blutgehaltes der Venen und Capillaren zugegen sein, und doch ist von einer Quaddelbildung nichts zu sehen[1]).

Auch wenn knapp vor Anlegen der Stauungsbinde durch Strecken und Beugen des Unterarmes ein stärkerer Blutzufluß ,dann durch Reiben und Massieren desselben Armes eine kongestive Hyperämie der Haut hervorgerufen wird und die Morphiumeinspritzung unmittelbar vor oder gleichzeitig mit der Umschnürung bis zum Aufhören des Pulses der Arteria radialis vorgenommen wird, entsteht bloß die fleckförmige Cyanose und keine Quaddel.

Auf Grund dieser Ergebnisse können wir freilich nichts Genaues über den Grad des Blutdruckes aussagen, welcher in den Capillaren herrscht. Den Capillardruck haben wir nicht gemessen. Immerhin glauben wir zu der Annahme berechtigt zu sein, daß er in den Experimenten, bei welchen der arterielle Zufluß vollständig unterbrochen oder in hohem Maße behindert war, gegen die Norm stark gesunken war. Denn von den Faktoren, welche den Capillardruck bedingen, war der Einfluß von Seite der Arterien ausgeschaltet oder auf ein Minimum heruntergedrückt, der von Seite der Venen aber konnte kein allzu starker werden, da bei dem Versuche bloß die Stagnation des im Momente der Umschnürung gerade im Arme vorhandenen Blutes verursacht wurde bzw. die Steigerung dieser Blutmenge von der arteriellen Seite her und damit des Grades der Stauung bloß in geringstem Maße stattfinden konnte. Mit der steigenden Freigabe des arteriellen Zuflusses mußte der Capillardruck steigen und endlich den normalen selbst übertreffen, da ja der Zufluß frei, der Abfluß aber gehindert war.

Zusammenfassend kann demnach gesagt werden, daß nach Anlegen der Stauungsbinde bei niedrigem Blutdruck kein Quaddelödem entsteht; bei mittlerem die Quaddeln etwas verspätet und in geringerem Grade entstehen; bei einem Blutdruck, der sich dem normalen nähert oder ihn erreicht, die Quaddelbildung in normaler Weise vor sich geht, eventuell sogar etwas gesteigert ist.

Wird die Stauungsbinde, nachdem sie den arteriellen Zufluß 10—20 Min. hindurch unterband, abgenommen, so entsteht an der Injektionsstelle eine Quaddel. *Wirz* zieht daraus, daß er eine Verspätung im Auftreten des Ödems gegenüber nor-

[1]) Wenn die feste Umschnürung an einem Arme ausgeführt wird, aus welchem vorher das Blut hinausmassiert wurde, entsteht keine Quaddel, in diesem Falle aber auch kein cyanotischer Fleck. Es mangelt für beide an Blut. Schon vor Anlegen der Binde bestehende Quaddeln werden je nach dem Grade der Umschnürung verschieden beeinflußt, womit eine alte Kontroverse über diesen Gegenstand zur Befriedigung aller Teilnehmer beendet werden kann. Nach mäßiger Umschnürung (Hg-Druck am R. R. 25—30 mm) tritt an den Quaddeln entweder keine Veränderung auf oder sie schwellen etwas an; nach starker Umschnürung (Hg-Druck 90—100 mm) beginnt nach 5 Minuten ein Abflachen der Quaddeln.

malen Verhältnissen beobachten konnte, den Schluß, daß diese Verspätung durch eine mangelhafte Reaktionsfähigkeit des Hautgewebes infolge der verhinderten Blutzufuhr verursacht werde. Wäre dem so, so müßte eine Verspätung der Quaddelbildung auch dann beobachtet werden, wenn die quaddelerzeugende Einwirkung knapp vor oder knapp nach Abnahme der Binde geschieht. Die von *Wirz* als Ursache der Verspätung angeführte Reaktionsunfähigkeit des Hautgewebes wäre doch in diesem Zeitpunkte am stärksten. Wird aber die Morphiuminjektion in diesem Moment vorgenommen, so ist ein Unterschied im Zeitmaß der Entwicklung und im Grade der Quaddeln zwischen dem nicht komprimierten und dem unterbunden gewesenen Arm nicht zu bemerken. Eine leichte Verspätung und geringere Entwicklung, d. h. ein geringerer Umfang und eine geringere Spannung läßt sich dagegen an Quaddeln nachweisen, welche an Hautstellen entstehen, an welchen das Morphium bzw. irgendeine andere urticariogene Substanz gleich nach Beginn der Umschnürung eingespritzt wurde. Spät nach Anlegen der Binde ausgeführte Morphiuminjektionen rufen nach Abnahme der Binde binnen kürzerer Zeit Quaddeln hervor, und diese sind auch größer und praller als die, welche durch Einspritzungen verursacht werden, welche knapp nach Anlegen der Stauungsbinde ausgeführt wurden. Das ist insbesondere dann auffallend, wenn die Stauungsbinde länger (15—20 Min.) liegen gelassen wurde. Diese Unterschiede im Zeitmaß der Entwicklung und im Grade des urticariellen Ödems sind wohl am ehesten durch das Nachlassen der Wirkung der quaddelerzeugenden Stoffe nach einer bestimmten Zeitdauer zu erklären und das um so mehr, als auch an der normalen ungestauten Haut nach etwa 15 Min. schon ein Nachlassen des Ödems bemerkbar zu sein pflegt, welches vermittels einer Morphiumlösung gleicher Konzentration und gleicher Menge ($^1/_{20}$—$^1/_{40}$ ccm 1—3 proz. Mo) erzeugt wurde.

Nicht die von *Wirz* supponierte mangelnde Reaktionsfähigkeit des Hautgewebes, sondern der niedrigere Blutdruck bzw. das Nachlassen der Wirkung der quaddelerregenden Substanzen sind die Ursachen, daß die Quaddeln später bzw. später und in geringerem Grade zur Entwicklung gelangen.

Aus den Versuchen mit Unterbindung des Armes bis zur vollständigen oder fast vollständigen Unterdrückung des Radialispulses ergeben sich noch weitere Folgerungen. Gleichwie bei der auch von *Wirz* ausgeführten Anodenreizung der Hautoberfläche entsteht nämlich in diesem Falle auch nach intracutaner Anwendung urticariogener Substanzen keine Quaddel, sondern ein dunkelroter Fleck, welcher wegdrückbar ist, d. h. eine Hyperämie, deren Substrat dunkel gefärbtes, weniger O enthaltendes, venöses Blut bildet. Der dunkelrote Fleck, welcher im Anschluß an die Injektion entsteht, vergrößert sich eine kurze Zeit lang. Manchmal bilden sich kurze, schmale, dunkelrote Streifen, welche von ihm gerade oder gewunden gegen die Nachbarschaft ziehen, ähnlich wie wir sie zeitweise auch an der normalen Haut nach der intracutanen Injektion urticariogener Substanzen sehen können. Das heißt, die dunkle, cyanotische Hyperämie folgt der eingespritzten Substanz auf dem Wege, den sie in der Haut einschlägt, ähnlich wie das auch bei der Quaddelbildung geschieht.

Während der Umschnürung bis zur Unterdrückung des Radialispulses läßt sich der reflektorische hyperämische Hof nicht hervorrufen. Zur Erklärung des Ausbleibens der reflektorischen Hyperämie am maximal unterbundenen Arm kann mit *Wirz* angenommen werden, daß für das Zustandekommen der Vasodilatatorenwirkung die Mit-

wirkung des arteriellen Blutdruckes nötig ist. Jedenfalls stützt auch dieses verschiedene Verhalten der beiden Hyperämien nach der Unterdrückung des arteriellen Zustromes die weiter oben geäußerte Ansicht, daß sie verschiedener Natur sind.

Wird die Binde gelöst, so verschwindet die dunkle Röte der Injektionsstelle binnen einiger Sekunden (im Durchschnitt 30 Sek.), die Haut wird hellrot und kurze Zeit nachher (1—2 Min.) beginnt die Hautstelle, welche zuvor dunkelrot war, quaddelartig anzuschwellen. Die fertige Quaddel entspricht nach Ausdehnung, Form und Begrenzung dem cyanotischen Fleck, der ihr vorangegangen war. Quaddeln, welche vor Anlegen der Stauungsbinde erzeugt wurden, werden nach Umschnürung des Armes bis zur vollständigen Unterbrechung des arteriellen Blutstromes in viel höherem Maße cyanotisch als ihre Umgebung.

Wir deuten diese Befunde auf folgende Weise: Die urticariogenen Substanzen verursachen in ihrem Reichgebiete, d. h. so weit sie von der Injektionsstelle diffundieren, eine Parese der Blutgefäße, und die demzufolge erweiterten Capillaren füllen sich mit Blut, welches sie aus den benachbarten Gefäßen beziehen, demnach bei vollständiger Behinderung des arteriellen Zuflusses ausschließlich von der gestauten venösen Seite, bei noch vorhandenem, wenn auch sehr stark eingeengtem arteriellen Zufluß auch von der arteriellen Seite her. Die Nachbarschaft des cyanotischen Flecks wird auch infolge der Strömung des Blutes zum letzteren blaß. Daß die Erweiterung der Blutgefäße nicht infolge einer Erregung der Vasodilatatoren entstanden sein kann, kann schon auf Grund der Tatsache gefolgert werden, daß die vasodilatatorische Reflexhyperämie während des Bestandes einer bis zum Verschwinden des Radialispulses gesteigerten Umschnürung des Armes nicht hervorgerufen werden kann.

Einen weiteren Beweis für den paretischen Zustand der Blutgefäße des cyanotischen Flecks liefern die Ergebnisse von Tonogeneinspritzungen in denselben. Schwächere Lösungen (1 : 100 000—40 000) beeinflussen ihn überhaupt nicht. Erst bei einer Konzentration von 1 : 20 000 bemerkten wir ein Abblassen, aber noch immer kein Verschwinden der cyanotischen Färbung. In dem weiter oben erwähnten Falle von *starkem* Dermographismus, in welchem bei total abgeschnürtem Arme nach Bestreichen mit einem breiten, stumpfen Gegenstande ein intensiv cyanotischer Streifen sich entwickelte, rief nicht einmal 1 : 1000 Tonogenlösung (mittels Pirquet-Verletzung appliziert) Anämie hervor. Die Wirkung des Tonogens auf die contractilen Elemente der Blutgefäße hat demnach stark abgenommen.

Unsere Erklärung steht auch mit anderen, weiter oben mitgeteilten Versuchen im Einklange, durch welche wir die Genese der Hyperämie an den von äußeren pathischen Einwirkungen unmittelbar getroffenen Stellen festzustellen trachteten, und welche im Einklang mit den Versuchsergebnissen *Grolls* zu dem Schlusse berechtigen, daß diese vasoparalytischer Herkunft ist[1]).

[1]) Wie es scheint, verursacht die totale Umschnürung, d. h. das Sistieren des Blutkreislaufes eine Verminderung der Erregbarkeit des neuromuskulären Gefäßapparates. Nimmt man nämlich den Tonogenversuch am abgeschnürten

Der Dermographismus oedematosus verhält sich nach der Umschnürung des Armes ganz so wie die experimentelle Quaddel, d. h. nach vollständiger Unterbrechung des arteriellen Zuflusses entsteht nach Hinwegstreifen mit einem stumpfen Gegenstande über die Haut bloß ein cyanotischer Streifen und kein Ödem. Letzteres entwickelt sich erst nach Abnahme der Binde.

Ähnliche Ergebnisse lieferten auch Versuche, bei welchen wir Senföl auf die Haut gepinselt haben. Leichte Pinselungen verursachen auf normaler ungestauter Haut eine kongestive Hyperämie des gepinselten Hautbezirkes und einen hyperämischen Hof um denselben. Wiederholte stärkere Pinselung ruft außerdem punktförmige ödematöse Erhebungen auf der gepinselten Stelle hervor, welche miteinander zu einer quaddelartigen Erhebung verschmelzen können. Noch stärkere und öfters wiederholte Pinselung führt zur Bildung von Bläschen auf der bestrichenen Hautstelle. Nach fester Umschnürung des Armes bis zur hochgradigen Abschwächung oder Unterdrückung des Radialispulses erzeugt eine mittelstarke Pinselung eine punktierte oder fleckige bläulichrote Hyperämie, welche eben durch die Epidermis hindurchscheint. Nach Ablegen der Binde entstehen an diesen cyanotischen Stellen punktförmige ödematöse Erhebungen, welche später miteinander verschmelzen können.

Das gleiche Nacheinander der Veränderungen, wie bei der Quaddel, läßt sich demnach auch bei der Entstehung des Ödems im Verlaufe der experimentell durch Senfölpinselung verursachten Hautentzündung während und nach fester Umschnürung des Armes beobachten. Auch hieraus ergibt sich die Folgerung, daß der Mechanismus der Entstehung beider der gleiche ist und im Vereine mit älteren Beobachtungen, daß beide, Quaddel und Hautentzündung, dem Wesen nach identische Prozesse sind.

Die Umschnürungsversuche geben auch einen gewissen Aufschluß über das Zustandekommen des urticariellen Ödems an Hautstellen, welche durch iontophoretische Einführung von Tonogen künstlich anämisiert wurden. Im Gegensatze zu Hautbezirken, an welchen die Anämie durch Hinausmassieren des Blutes und vollständige Umschnürung hervorgerufen wurde, entsteht nämlich an solchen Stellen ein urticarielles Ödem, wenn urticariogene Substanzen eingespritzt werden oder sonstige, ein urticarielles Ödem erzeugende Einwirkungen an ihr stattgefunden haben. Wird der Versuch am unterbundenen Arm ausgeführt, so entsteht bei mittels Tonogen anämisierter Haut am Orte der urticariogenen Einwirkung Cyanose, was an dem Arme, aus welchem das Blut hinausmassiert wurde, nicht geschieht. Der Unterschied gegenüber der normalen, nicht adrenalisierten Haut des abgeschnürten Armes besteht in der schwächeren Entwicklung der Cyanose. Wenn in einem unserer Fälle von Dermographismus ödematosus der Streifen am total abgeschnürten Arm durch die normale und mittels Tonogen anämisierte Haut gezogen wurde, so war der sich entwickelnde cyanotische Streifen an der anämisierten Stelle schmäler und weniger cyanotisch (nach 5 Min. 5 mm breit gegenüber 10 mm) als an der normalen Haut.

Das mittels Tonogen anämisierte Gebiet ist demnach nicht vollkommen blutleer und die Quaddelbildung an demselben dem Wesen nach nicht von der an nicht mit Tonogen behandelten Stellen verschieden.

Arm an Hautstellen vor, wo keine anderen äußeren Einwirkungen stattgefunden haben, so entstehen um die Pirquet-Verletzungen herum nach Applikation auch stärkerer Tonogenlösungen (1 : 1000—5000) bloß schmale anämische Ringe, welche erst nach Lösung der Binde denen an der Kontrollhautstelle in Breite und Intensität ähnlich werden.

Es hat sich demnach gezeigt, daß bei vollkommener Unterbindung oder starker Behinderung des arteriellen Zuflusses, d. h. bei stark gesunkenem Blutdruck, im Anschlusse an chemische Einwirkungen, welche sonst ein urticarielles bzw. ein entzündliches Ödem erzeugen, keine Flüssigkeitsansammlung in den Gewebsspalten stattfindet. Wohl aber entsteht eine durch Gefäßparese bedingte Hyperämie, welche der entzündlichen Gefäßstörung entspricht. Diese Gefäßparese ist der unmittelbaren Einwirkung der betreffenden Substanzen auf die Gefäße zuzuschreiben, denn sie entsteht sogleich nach stattgehabter Einwirkung (s. Tab. 3). Schon hieraus folgt mit größter Wahrscheinlichkeit, daß das urticarielle Ödem, welches an dieser angioparetischen Hautstelle entsteht, ebenfalls der direkten Wirkung der betreffenden Substanzen auf die Gefäße sein Dasein verdankt. Noch viel mehr geht dies aus der

Tabelle 3.

	Stand der Hgsäule am Sphygmomanometer v. Riva-Rocci. mm	Zeitintervall bis zum Erscheinen des cyanot. Flecks Sekunden	Menge des inj. 2%-Morphiums ccm	Bemerkungen
A.	80	20	1/80	Puls gut fühlbar. Hellere Farbe des cyanotischen Flecks. Ganz leichtes Ödem. Anämischer Hof.
B.	100	25	1/80	Puls eben noch fühlbar. Anämie in der Nachbarschaft des cyanotischen Flecks. Keine Quaddel während der Umschnürung.
C.	100	25	1/80	Puls eben noch fühlbar. Anämie wie bei B. Keine Quaddelbildung.
D.	90	70	1/40	Puls kaum fühlbar. Beginn der Cyanose wegen der Injektionsquaddel nicht gut zu beurteilen. Anämie der Nachbarschaft wie bei B. Keine Quaddelbildung während der Umschnürung.

Tatsache hervor, daß nach starker Behinderung des Blutzuflusses das Ödem, trotz Vorhandensein des Blutes in den Capillaren, *nicht* entsteht. Würde die urticariogene Substanz erst eine chemische oder kolloidale Veränderung des Hautgewebes verursachen, welche dieses zur Ansaugung von Blutflüssigkeit befähigt, so wäre nicht einzusehen, weshalb das Ödem nicht zustande kommt. Es ist daher naheliegend, den Einfluß des steigenden Blutdruckes auf die Entstehung des Ödems in der Weise zu erklären, daß mehr Blutflüssigkeit durch die *alterierte* Gefäßwand gepreßt wird. Die älteren Befunde, welche von einem hohen Eiweisgehalt des urticariellen Ödems und von einer, bei Untersuchung zu gehöriger Zeit, *immer* nachweisbaren Leukocytenauswanderung in den Quaddeln berichten, werden durch die Ergebnisse der hier mitgeteilten Untersuchungen in ihrer Bedeutung erst recht bestärkt. Es erweist sich, daß in den mitgeteilten Versuchen bei der Quaddelbildung

und auch bei der Senfölentzündung die Schädigung der Gefäßwände, die Steigerung ihrer Permeabilität in erster Reihe für das Zustandekommen des Ödems verantwortlich zu machen ist. Die Folgerung, daß Quaddelausbrüche und Entzündungen der Haut, bei welchen die Schädlichkeit auf ähnliche Weise die Haut angreift wie bei unseren Experimenten (z. B. nach Insektenstichen, nach Einwirkung chemischer Stoffe), die durch diese Einwirkungen unmittelbar verursachten Veränderungen der Gefäßwände für die Entstehung des Ödems in erster Reihe verantwortlich zu machen sind, ergibt sich von selbst. Die gleiche Folgerung ergibt sich auch für Urticariaausbrüche und andere ödematöse Entzündungen der Haut, welche durch Schädlichkeiten hervorgerufen werden, welche auf dem Wege des Blutkreislaufes in die Haut gelangen, demnach vor allem die Gefäßwände anzugreifen Gelegenheit haben.

Hiermit wollen wir keineswegs behaupten, daß Stoffe, welche eine kongestive Hyperämie und ein Ödem der Haut zu erzeugen imstande sind, nicht auch von der Haut selbst geliefert werden können. *Ebbecke* hat für diese Annahme, insbesondere bei der Entstehung des urticariellen Ödems, welches durch mechanische oder galvanische Einwirkungen hervorgebracht wird, gute Gründe angeführt, welche, wenn sie zu Recht bestehen, es ermöglichen, daß diese Annahme auch für andere Fälle von Entzündung benutzt werde. Jedenfalls ist der ödematöse Prozeß der Lederhaut, welcher durch mechanische Einwirkungen, z. B. durch Stichelung der Epidermis oder durch leichte galvanische Einwirkung auf die letztere hervorgerufen wird, mit der durch intracutane Injektion urticariogener Substanzen erzeugtem Quaddel und mit der Senföldermatitis auch insofern identisch, als beim starken Unterbinden des Armes bis zur Sistierung des arteriellen Zustromes auch bei diesen dieselbe durch Gefäßparalyse bedingte dunkle Hyperämie nachgewiesen werden kann, die Entstehung des Ödems während der Unterbindung gehemmt ist, eine Verspätung und ein geringerer Grad der Quaddelbildung bloß an Stellen zu beobachten ist, an welchen die vollständige Unterbindung auch nach stattgefundener mechanischer oder galvanischer Einwirkung noch mehrere Minuten andauert oder durch Lockerung der Binde der arterielle Strom nicht vollständig oder zu mindest nicht in höherem Maße freigegeben wurde. Es handelt sich demnach allen klinischen und experimentellen Erfahrungen gemäß auch in diesen Fällen um denselben Prozeß. Bezüglich des ödematösen Dermographismus nach mechanischer Einwirkung stehen uns überdies auch histologische Befunde (Leukocytenauswanderung aus den Gefäßen) zur Verfügung, welche in demselben Sinne sprechen. Es ist daher naheliegend anzunehmen, daß auch die von *Ebbecke* supponierten Stoffwechselprodukte der Epidermis die Produktion des urticariellen Ödems mit der Einwirkung auf die Blutgefäßwände einleiten.

Der Annahme steht nichts im Wege, daß an dem Fortbestand des urticariellen bzw. entzündlichen Ödems, welches durch die Veränderung der Gefäßwände initiiert wurde, auch andere Faktoren teilnehmen, daß sich namentlich Einflüsse des perivaskulären Gewebes und von Substanzen geltend machen, welche infolge der Durchlässigkeitssteigerung der Gefäßwände in die Gewebsspalten gelangten.

Aus den mitgeteilten Untersuchungen ergeben sich folgende Schlüsse:

1. Die kongestive Hyperämie, welche unmittelbar im Anschlusse an pathische, chemische oder physikalische Einwirkungen in relativ weitem Umkreise um die betreffende Hautstelle auftritt, ist mit höchster Wahrscheinlichkeit auf eine reflektorische Reizung der Vasodilatatoren zurückzuführen.

2. Die Hyperämie, welche an der Hautstelle entsteht, welche von pathischen Einwirkungen unmittelbar getroffen wird, beruht auf einer Lähmung der contractilen Elemente der Hautgefäße.

3. Die Bildung des urticariellen Ödems sowie im allgemeinen des entzündlichen Ödems ist in erster Reihe auf eine Steigerung der Permeabilität der Gefäßwände zurückzuführen.

4. Das Zustandekommen des urticariellen bzw. entzündlichen Ödems erheischt die Gegenwart eines Blutdruckes von bestimmter Höhe.

5. Die Hyperämie und das Ödem des Hautbezirkes, welcher von den chemischen und physikalischen Einwirkungen unvermittelt getroffen wird, kommt auch an Hautstellen zustande, deren Verbindung mit dem zentralen Nervensystem vollständig unterbrochen ist. Sie entstehen gewöhnlich infolge der direkten Einwirkung der pathogenen Faktoren auf die Wände der Blutgefäße, in manchen Fällen, nach der Annahme von *Ebbecke*, infolge der Einwirkung von Substanzen, welche im gereizten oder entzündeten Gewebe produziert wurden, auf die Hautgefäße.

Literatur.

Ebbecke, Pflügers Arch. **169**, 1917 und **199**, 1923. — *Ellinger*, Münch. med. Wochenschr. 1920, Nr. 49. — *Eppinger*, Zur Pathol. u. Ther. des menschlichen Ödems. Springer 1917. — *Groll*, Beitr. z. pathol. Anat. u. allg. Path. **70**. — *Loeb, L.*, Medizine, **2**, Nr. 3, 1923. — *Müller, L. R.*, Das vegetative Nervensystem. Springer 1920. (Daselbst auch *Zierl* und *Glaser*.) — *Wirz*, Arch. f. Dermatol. u. Syphilis. **146**, H. 2, 1924.

Über Roseola typhosa und über den Wert der histologischen Roseola-Untersuchung für die klinische Typhusdiagnose.

Von

Eugen Fraenkel.

(Aus dem Pathologischen Institut der Hamburgischen Universität.)

Mit 4 Textabbildungen.

(Eingegangen am 12. April 1924.)

Es wird, denke ich, keinem Widerspruch begegnen, wenn ich behaupte, daß die klinische Typhusdiagnose heutzutage eine verhältnismäßig leichte ist. Der sicherste Beweis für die Auffassung eines Falles als Abdominaltyphus ist in dem *bakteriologischen Nachweis der Krankheitserreger im Blut der Kranken* gegeben, der in den ersten Tagen der Erkrankung und während des Bestehens der Continua meist mühelos gelingt. Freilich hat man nicht damit zu rechnen, diesen bakteriologischen Befund regelmäßig schon 24 Stunden nach erfolgter Beschickung der Nährböden mit Patientenblut erbringen zu können. Namentlich die Kriegs- und ersten Nachkriegsjahre haben uns darüber belehrt, daß des öfteren Ausnahmen vorkommen, auch dann, wenn man, außer in verflüssigten Agar, das Blut in Rindergalle übertragen hat. In dieser kommt es bekanntlich zu einer Anreicherung der evtl. nur in geringer Zahl im Blut vorhandenen Typhus- resp. Paratyphusbacillen, und es ist so in vielen Fällen Aussicht vorhanden, in ihr Typhusbacillen zu kultivieren, wenn ihre Züchtung in Agar zu keinem Ergebnis geführt hat. Allerdings hat man auch bei *dieser* Art des Vorgehens nicht schon nach 24 Stunden ein positives Ergebnis zu erwarten. Man ist deshalb verpflichtet, durch regelmäßig in Abständen von 12—24 Stunden vorzunehmendes Ausstreichen auf Blut- bzw. Drigalsky-Platten sich von der etwaigen Anwesenheit von Typhusbacillen zu überzeugen und diese Untersuchungen über 2, 3, 4, ja 5 Tage fortzusetzen. Erst wenn *dann* im Galleröhrchen nichts gewachsen ist, darf man erklären, daß das Patientenblut zur Zeit von Typhusbacillen frei ist. Wer Gelegenheit gehabt hat, ein größeres Typhusmaterial zu beobachten, wird ähnliche Erfahrungen gemacht haben, und es fragt sich, ob wir in solchen Fällen über weitere Mittel verfügen, die uns in den Stand setzen, die, klinisch auf Grund anderer Symptome gerechtfertigte, Typhusdiagnose zu stützen. Eine solche ist m. E. in der histologischen Untersuchung vital excidierter Roseolen gegeben. Beweist doch das Auftreten dieser kleinen Hauteffloreszenzen mit absoluter Sicherheit, daß im Blut der Patienten Bacillen gekreist haben, und es ist, nachdem *Neufeld* in dem aus angekratzten Roseolen austretenden Gewebssaft kulturell Typhusbacillen festgestellt hatte, durch mich der *anatomische Beweis nicht nur von der Lokalisation der Krankheitserreger in der Haut* erbracht, sondern auch die bis dahin vertretene Ansicht, daß die Typhusroseolen eine einfache Hyperämie der Haut darstellen, widerlegt und einwandfrei durch zahlreiche Photogramme gezeigt worden, daß man es mit einem *echten Entzündungsprozeß* zu tun hat. Diese Auffassung ist allenthalben von Klinikern und Pathologen als richtig anerkannt worden, und es ist daher unzutreffend, wenn der Münchener Dermatologe *Poehlmann* in seiner Arbeit „Untersuchungen an Typhus-

und Paratyphusroseolen" (Arch. f. Dermatol. u. Syphilis **131**) erklärt, daß „die grundlegenden Ergebnisse *Fraenkels* nicht genügend bekannt wurden, vielleicht deshalb, weil seine Arbeit in einer Zeitschrift erschien, welche dem Kliniker fernsteht". *Poehlmann* kann damit nur meine erste Arbeit über den Gegenstand in der Zeitschr. f. Hyg. u. Infektionskrankh. gemeint haben. Aber ich bin der Ansicht, daß eine Zeitschrift, welche die Veröffentlichung von, der Erforschung von Infektionskrankheiten gewidmeten Arbeiten in ihr Programm aufgenommen hat, dem Kliniker durchaus nicht fernsteht. Als Beweis für die Richtigkeit meiner Annahme führe ich die Tatsache an, daß in dem sehr verbreiteten Buch von *Matthes* „Die Differentialdiagnose innerer Krankheiten" der differentiell-diagnostischen Besprechung der Typhus- und Fleckfieberroseolen die von mir hierüber vertretenen Anschauungen ausführlich reproduziert sind, ebenso bei *Schottmüller* in seiner Bearbeitung der „typhösen Erkrankungen" in dem „*Mohr-Staehelin*schen Handbuch der inneren Medizin". Für sich allein wäre das indes kein Grund für mich, auf die *Poehlmann*sche Publikation einzugehen. Ich bin vielmehr dazu genötigt, weil die Arbeit eine Reihe von Angaben enthält, die nicht unwidersprochen bleiben dürfen.

Poehlmann hat es sich zur Aufgabe gemacht, meine Befunde einer Nachuntersuchung zu unterziehen. Dann hätte ich füglich erwarten dürfen, daß er sich auch streng an die von mir angegebene Methode hält. Das ist aber nicht geschehen. Er hat vielmehr als Anreicherungsmittel, nicht wie ich, einfache Bouillon, sondern Traubenzuckerbouillon angewendet. Ich lasse es dahingestellt, inwieweit seine, von den meinigen speziell in *einer* Hinsicht wesentlich abweichenden Ergebnisse, wenigstens zum Teil damit zusammenhängen.

Tatsächlich unrichtig ist weiterhin die *Behauptung* von *Poehlmann*, die er noch dazu an 2 Stellen seiner Arbeit vorzubringen, und das eine Mal sogar (S. 431) mit einem Ausrufungszeichen zu versehen für nötig gehalten hat, daß ich „nur bebrütete Roseolen untersuchte".

Eine weit *ernstere Bedeutung* kommt aber den *Angaben von Poehlmann* zu hinsichtlich des *Auftretens von banalen Bakterien und ihrer postmortalen Einwanderung in die Epidermis und das Corium, der Ablösung der Oberhaut vom Papillarkörper*, die er als *Artefakt*, d. h. als *Folge der Bebrütung der Hautstückchen* ansieht und vor allem seiner *Schilderung des am Sitz der Roseolen auftretenden zelligen Infiltrats*, das er direkt als *Granulationsgewebe* bezeichnet.

Was zunächst die ganz willkürliche Bemerkung anlangt, daß ich nur bebrütetes Hautmaterial untersucht hätte, so habe ich dazu zu erklären, daß ich freilich nicht regelmäßig, doch oft genug, um mir ein entsprechendes Urteil bilden zu können, in Alkohol fixierte Roseolen histologisch geprüft habe, und zwar so, daß von 2 auf meinen Wunsch excidierten Roseolen die eine nach erfolgter Bebrütung, die andere ohne solche untersucht wurde. Ich verweise in dieser Hinsicht auf meine letzte Arbeit über den Gegenstand (Zeitschr. f. Hyg. u. Infektionskrankh. **93**, 383, Abs. 4) und auf eine in der Biologischen Abteilung am 12. II. 1924 gehaltene Demonstration, bei der ich aus dem Jahre 1916 stammende Schnitte unbebrüteter Roseolen gezeigt habe.

Nach *Poehlmann* findet man an, der Bakterienfärbung unterworfenen Schnitten als Folge der Bebrütung Vermehrung der banalen Saprophyten der Oberhaut, ja *Poehlmann* spricht sogar von einer postmortalen Einwanderung derselben in Epidermis und Corium. Ich habe Ähnliches nie beobachtet und würde Schnitte mit derartigen Befunden als absolut nicht einwandfrei und als ungeeignet für das Studium der hier interessierenden Fragen ausgeschaltet haben. Wenn man aseptisch arbeitet, findet sich in *Schnitten von Typhusroseolen*, die in der von mir angegebenen Weise bebrütet werden, *nichts als die in charakteristischer Anordnung liegenden Typhusbacillen.*

Es ist übrigens eine gleichfalls unrichtige Angabe von *Poehlmann*, daß ich für die Färbung der Typhusroseolen die *Pappenheim*sche panoptische Methode besonders empfohlen hätte. Diese Empfehlung bezieht sich vielmehr ausschließlich auf die histologische Untersuchung von Fleckfieberroseolen, und ich halte diese Methode für den in Rede stehenden Zweck auch jetzt noch für die beste.

Einer etwas eingehenderen Besprechung bedarf der apodiktische Ausspruch von *Poehlmann* (S. 430), daß „bei jeder bebrüteten Roseole die Epidermis nicht nur von der Kuppe vereinzelter Papillen, sondern kontinuierlich über mehr oder weniger große Strecken vom Papillarkörper durch breite Spalträume abgehoben ist". Ich hatte erklärt, daß die an Schnitten von bebrüteten Roseolen anzutreffende Oberhautabhebung auf eine Lockerung des Zusammenhangs zwischen Cutis und Oberhaut hinweist, und daß diese Trennung durch den Aufenthalt der Gewebsstückchen in Bouillon begünstigt wird. Daß in dieser Trennung etwas pathognomonisches liegt, ist von mir weder früher noch jetzt behauptet worden. Wie steht es nun aber mit der nach *Poehlmann* angeblich bei jeder bebrüteten Roseole in Form breiter Spalten anzutreffenden *Abhebung der Oberhaut* in Wirklichkeit? Ganz anders als man nach der *Poehlmann*schen Schilderung annehmen muß. Eine solche Abhebung kann nämlich *auch bei bebrüteten Roseolen vollkommen fehlen*, wie sich *Poehlmann* aus dem schon meiner ersten einschlägigen Publikation beigegebenen Photogramm 4 hätte überzeugen können. Ein Gleiches lehrt auch Photogramm 5 meiner letzten Arbeit in der Zeitschr. f. Hyg. u. Infektionskrankh., das sich auf eine Paratyphus-A-Roseola bezieht und ebenso Photogramm 6 der gleichen Arbeit an einer Typhusroseola. Wenn nun aber tatsächlich eine *Spaltraumbildung* eintritt, so ist sie *stets am stärksten über denjenigen Papillen, in deren Bereich die entzündlichen Prozesse am hochgradigsten sind*. Auch das hätte *Poehlmann* aus verschiedenen der in meinen diversen Arbeiten über Roseola typhosa und paratyphosa befindlichen Photogrammen (nicht Zeichnungen, wie in der *Poehlmann*schen Arbeit) erkennen können. Gerade diese eigenartige Lokalisation der Oberhautabhebung läßt m. E. gar keine andere Deutung zu, als daß *im Bereich der intensivsten Entzündung des Corium auch eine gewisse Lockerung des Zusammenhangs zwischen diesem und der Oberhaut* zustande gekommen ist. Im übrigen gibt *Poehlmann* auch bei unbebrüteten Bacillen eine Abhebung der Epidermis über den Spitzen vereinzelter ödematöser Papillen vom Corium zu. Ja, er hat sogar in einzelnen dieser kleinen Lücken „eine geringe Menge Exsudats nachgewiesen", und hierin befinde ich mich in erfreulicher Übereinstimmung mit *Poehlmann*. Damit hat er aber prinzipiell meine Auffassung von der erfolgten Lockerung des Zusammenhangs zwischen Oberhaut und Cutis bestätigt, und es verschlägt nichts, wenn *Poehlmann* erklärt, daß dieses Vorkommnis an unbebrüteten Roseolen selten ist. Denn der Begriff „selten" ist relativ, und ich habe gezeigt, daß auch bei bebrüteten Roseolen die Erscheinung durchaus nicht regelmäßig beobachtet wird. Als Facit dieser Darlegungen stelle ich fest, daß 1. *auch bei bebrüteten Roseolen jegliche Abhebung der Oberhaut fehlen kann*, daß 2. *andere Male nur Andeutungen von Spalträumen*[1]) als Ausdruck einer Zusammenhangslockerung zwischen Oberhaut und Corium vorhanden zu sein brauchen, daß 3. *bei Bestehen größerer Spalträume diese stets am ausgesprochensten im Bereich der stärksten Entzündung des Papillarkörpers* in die Erscheinung treten und daß 4. *auch an unbebrüteten Roseolen, ganz ähnlich wie an bebrüteten*, nur *Andeutungen solcher Spalträume* nachweisbar sind. Daß zwischen Typhus- und Paratyphusroseolen in dieser Hinsicht, ebenso wie in bezug

[1]) Man vergleiche in dieser Beziehung die Abb. 2 der *Poehlmann*schen Arbeit, an der, obwohl es sich um eine bebrütete Roseole handelt, nur ein ganz unbedeutender und sehr lokalisierter Spaltraum sichtbar ist.

auf die Lokalisation der Krankheitserreger und die Art der entzündlichen Veränderungen, auf die noch einzugehen sein wird, keinerlei Unterschied besteht, habe ich bereits im Jahre 1916 (München. med. Wochenschr.) dargelegt, und die *Poehlmann*schen Nachuntersuchungen haben hierin eine volle Bestätigung meiner Angaben gebracht.

Auch hinsichtlich der *Pathogenese der Roseolen* hat *Poehlmann* im wesentlichen bestätigt, was ich vor mehr als 20 Jahren darüber, auf Grund der von mir erhobenen histologischen Befunde, gelehrt habe, daß es sich um *die Folgen einer metastatischen Ablagerung von Typhus- und Paratyphusbacillen in den Lymphspalten des Corium* handelt, und daß es dort zu *einer mehr oder weniger intensiven Entzündung* kommt. Wenn er aber weiterhin von einer primären und sekundären Alteration der Epidermis spricht, so kann ich ihm hierin nicht folgen. Sicher ist, daß die *Epidermis*

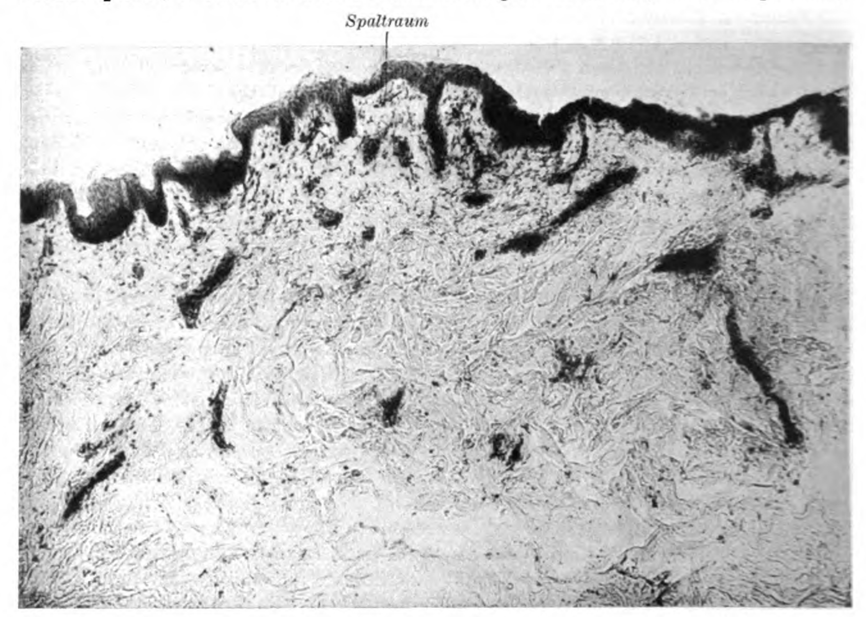


Abb. 1. Typhusroseole. Vital exstirp. Prot. 15985. 1924. Nicht bebrütet. Übersicht.

geschädigt sein kann, und zwar schwer, bis zur völligen Nekrose. Aber es ist das ein *keineswegs konstantes Ereignis*, und sein Fehlen spricht, ebensowenig wie sein Vorhandensein, für oder gegen die Auffassung einer Hautaffektion als Roseola typhosa oder paratyphosa. Es muß auch zu Mißverständnissen führen, wenn *Poehlmann* von einer primären und sekundären Alteration der Epidermis spricht, denn es kann dadurch sehr leicht die Vorstellung erweckt werden, daß es sich um eine primäre Schädigung der Oberhaut durch die Krankheitserreger handelt. Tatsächlich huldigt *Poehlmann* einer derartigen Ansicht, wie aus der auf S. 428 gemachten Bemerkung hervorgeht, daß „die Veränderungen der Epidermis zum Teil primär und durch die gleiche Schädlichkeit, die auf die Cutis wirkte", hervorgerufen ist. Den Beweis hierfür ist er schuldig geblieben. Die *Oberhaut nimmt nur sekundär an dem Erkrankungsprozeß teil* und auch das, wie ich wiederhole, *nicht regelmäßig*.

Ganz und gar nicht kann ich mich *Poehlmann* anschließen, wenn er sagt, daß die Bacilleninvasion der Haut eine spärliche ist, und vor allem, daß die Keime

rasch zugrunde gehen. Über die Zahl der in das Corium verschleppten Typhusbacillen an den Stellen der Roseolenentwicklung wissen wir gar nichts. Ob es 10 oder 20 oder mehr Keime sind, die dorthin gelangen, vermag niemand anzugeben. *Sicher ist ihre Zahl nicht groß.* Direkt *unrichtig* ist aber die Behauptung *Poehlmanns, daß sie in der Haut rasch zugrunde gehen. Das tun sie gerade nicht,* und darauf beruht ja die Möglichkeit, sie dort noch zu einer Zeit nachzuweisen, wo ihr Auffinden im Blut nicht gelingt. Habe ich doch noch in einer 11 Tage alten Roseole nach erfolgter Anreicherung Bacillen beobachten können (München. med. Wochenschr. l. c.), und *Poehlmann* hätte in dieser, von ihm zitierten Arbeit an dem dort befindlichen Photogramm erkennen können, daß die sich als durchaus schmaler Spalt präsentierende Abhebung der Oberhaut auf den Bereich einer einzigen schwer entzündeten Papille beschränkt geblieben ist. Daß sich *die entzündlichen Veränderungen in der Haut noch erheblich länger halten können,* habe ich ebenfalls bewiesen. Ich konnte in *einer 18 Tage alten Paratyphus-B-Roseola* (vgl. Zeitschr. f. Hyg. u. Infektionskrankh. l. c. Abb. 4) *sehr erhebliche,* den in einer frischen Roseole des gleichen Falles vorhandenen, in keiner Weise nachstehende *entzündliche Prozesse* in der ganzen Dicke des Papillarkörpers nachweisen, während die Krankheitserreger auch nach Bebrütung des Hautstückchens nicht mehr auffindbar waren. Es können also die durch die eingedrungenen Krankheitserreger gesetzten Gewebsschädigungen noch nach dem Verschwinden derselben längere Zeit fortbestehen. Nach diesen, durch einwandfreie Photogramme gestützten Befunden wird man also die Frage, wie lange sich *Krankheitserreger in Typhusroseolen,* unter Zuhilfenahme des von mir angegebenen Kunstgriffs der Hautbebrütung nachweisen lassen, dahin beantworten können, daß das *in Roseolen, die zwischen 11 und 18 Tage alt sind, noch möglich ist.* Von einem *raschen Zugrundegehen der Typhus- resp. Paratyphusbacillen in der Roseolenhaut* kann also *gar keine Rede* sein.

Ich komme nun zu der recht wichtigen Frage nach der *Art des pathologischen, sich am Sitz der Roseolen in der Haut abspielenden Prozesses.* Ich hatte schon in meiner ersten Arbeit über den Gegenstand festgestellt, daß es sich um eine *durch hämatogene Einschwemmung der Krankheitserreger hervorgerufene Entzündung* handelt, und *Poehlmann* ist bei seinen Nachuntersuchungen zu genau dem gleichen Ergebnis gelangt. In einer späteren Arbeit (München. med. Wochenschr. l. c.) hatte ich mit Nachdruck betont, daß *die Hautveränderungen an sich als durchaus uncharakteristisch* anzusehen sind, und daß man *ohne gleichzeitigen Nachweis der Krankheitserreger nicht imstande* wäre, *die Diagnose auf eine Typhus- resp. Paratyphusroseola mit Sicherheit zu stellen.* Auch *das* hat *Poehlmann,* wenn auch mit anderen Worten, bestätigt und erklärt, „daß den Typhus- und Paratyphusroseolen ein absolut charakteristischer, histologischer Befund, auf Grund dessen man etwa die Diagnose stellen könne, zweifellos fehlt" (S. 427—428). *Poehlmann* unterläßt es aber, darauf hinzuweisen, daß er damit bereits bekannte Tatsachen lediglich bestätigt hat. Nur bezüglich des Bacillennachweises in angereicherten Roseolen gibt er eine völlige Übereinstimmung mit meinen Angaben zu, nachdem er vorausgeschickt hat, daß er „bezüglich der Zusammensetzung des den Roseolen eigentümlichen Granulationsgewebes zu ganz anderen Resultaten gelangt ist" als ich. Das gebe ich bereitwilligst zu. Es fragt sich nur, ob diese Resultate richtig sind.

Zunächst muß ich die Bezeichnung des in den Roseolen vorhandenen, das Corium betreffenden, selbst in verschiedenen Roseolen eines und desselben Patienten in seiner Stärke sehr wechselnden Infiltrats als *Granulationsgewebe als nicht berechtigt* ablehnen. Dafür fehlt diesem Infiltrat ein, jedes Granulationsgewebe auszeichnender Bestandteil, nämlich die stets sehr reichlich vorhandenen dünnwandigen weitkalibrigen, große Endothelien tragenden Capillaren. Aber auch sonst läßt die sehr detaillierte Schilderung, die *Poehlmann* bei Beschreibung der nach verschie-

denen Methoden gefärbten Roseolenschnitte entworfen hat, den sicheren Beweis dafür vermissen, daß die in dem Infiltrat gesehenen Zellen Granulationsgewebszellen sind. Ich gehöre freilich nicht zu den begabten Forschern, die jeder in Exsudaten vorhandenen Zelle ihre Provenienz und ihre Zugehörigkeit zu ganz bestimmten Zellklassen ansehen; aber deshalb verhalte ich mich auch gegenüber den Angaben anderer Autoren, die das mit apodiktischer Sicherheit erklären, im ganzen skeptisch. Ich tue das um so mehr, als ich mich damit in Übereinstimmung mit *Poehlmann* befinde, der zugibt, „daß es nicht immer gelang, alle Zellen mit Sicher-

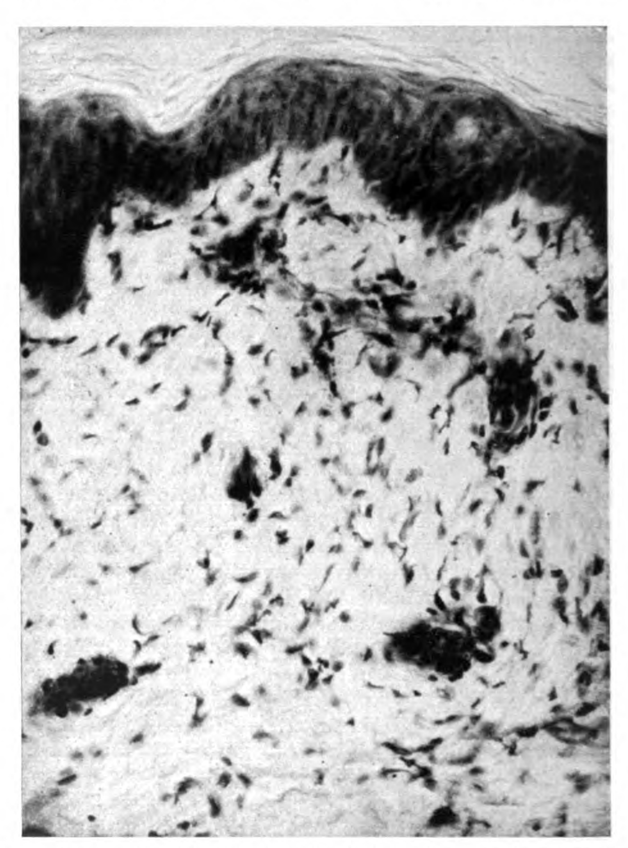


Abb. 2. Typhusroseole. Nicht bebrütet. Starke Schwellung der fixen Gewebszellen.

heit in einer bestimmten Gruppe unterzubringen, und zwischendurch Zellformen zur Beobachtung kamen, denen wir in normaler Haut nicht begegnen, und deren Deutung zweifelhaft war (S. 434). Ich halte mich deshalb an das, was ich selbst sehe; in der Beziehung erkläre ich auch jetzt, daß ich als Blutlymphocyten aufzufassende Zellen in Roseolenschnitten niemals begegnet bin, und daß ich nach wie vor an dem Standpunkt festhalte, daß *die an der Zusammensetzung der Entzündungsherde beteiligten Zellen fixe Gewebszellen und deren Abkömmlinge* sind, und daß außerdem eine, übrigens keineswegs nennenswerte, kurz als Zellmantelbildung zu bezeichnende Vermehrung der adventitiellen und periadventitiellen Zellen im Be-

reich der Präcapillaren des Erkrankungsherdes in Betracht kommt. Die im Papillarkörper vorhandenen fixen Gewebszellen schwellen nicht nur an, sondern vermehren sich auch, und es entstehen dabei höchst eigentümliche, bizarre Formen, die indes durchaus nicht in allen, dem Sitz der Roseolen entsprechenden Papillen anzutreffen sind.

Einen besonderen Wert zur Stütze für seine Auffassung von der Beteiligung leukocytärer Elemente an dem Aufbau der zelligen Infiltrate im Papillarkörper hat *Poehlmann* auf den positiven Ausfall der *Oxydasereaktion* an frischen, nach Formolfixierung angefertigten Gefrierschnitten von Roseolen gelegt. Indes auch dieses Argument darf *keineswegs als absolut beweiskräftig* angesehen werden. Wissen wir doch aus den Forschungen von *Herzog*, daß diese Reaktion auch an anderen

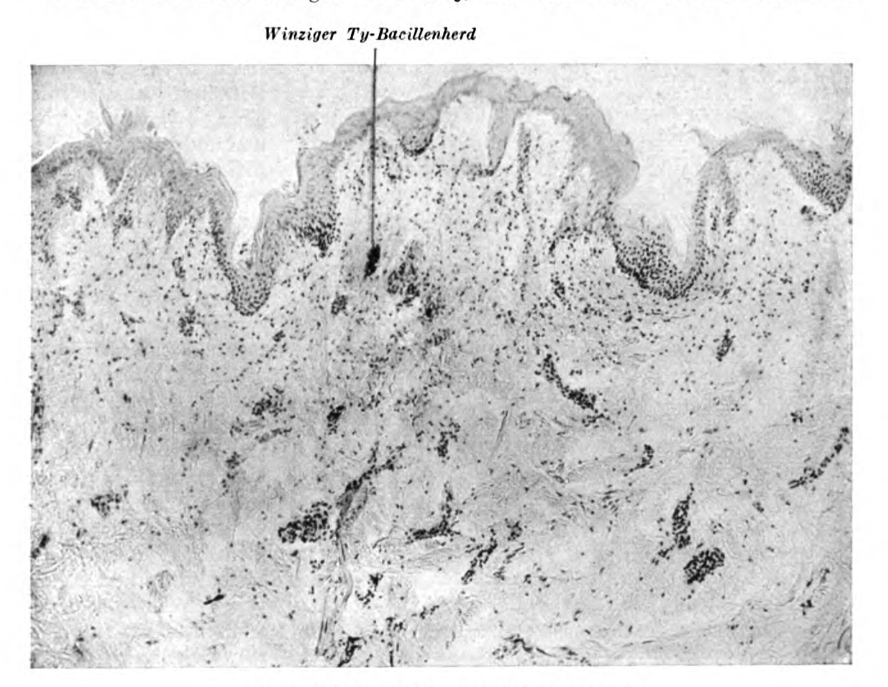
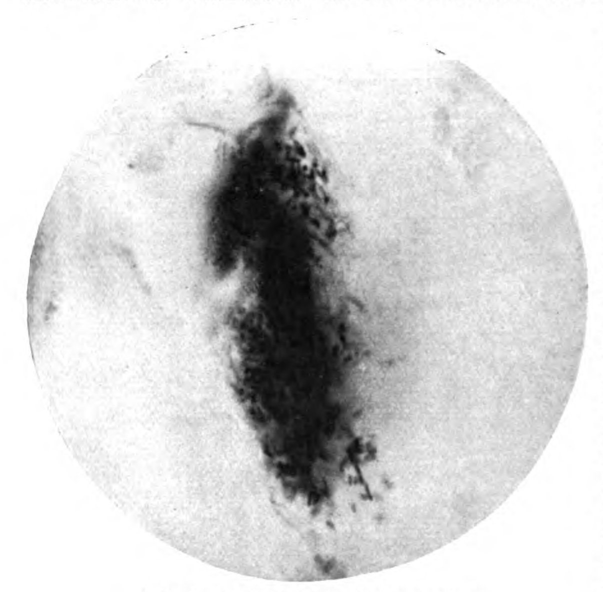


Abb. 3. Typhusroseole. Vital exstirp. Bebrütet.

als Blutzellen positiv ausfällt. *Herzog* hat festgestellt, daß bei eitrigen und nichteitrigen Prozessen der verschiedenen Organe im Gewebe beim Menschen feinkörnige und eosinophyle Granulocyten auftreten, und daß speziell im gewucherten adventitiellen, oder ihnen gleichwertigen Zellen Oxydasereaktion zu erzielen ist. Nach diesen Darlegungen halte ich die von mir in verschiedenen Arbeiten über den Gegenstand vertretene, zuletzt in der Zeitschr. f. Hyg. u. Infektionskrankh. zum Ausdruck gebrachte Ansicht hinsichtlich der den Roseolen beim Typhus- und Paratyphus zugrundeliegenden Gewebsveränderungen in jeder Beziehung aufrecht und wende mich zum Schluß der *Frage nach dem Wert der histologischen Untersuchung solcher Roseolen für die klinische Typhusdiagnose zu.*

Vorerst möchte ich aber mit Bedauern feststellen, daß der *bakteriologische Nachweis der Typhusbacillen in Roseolen, wie ihn Neufeld gelehrt hat, jetzt zu Unrecht völlig vernachlässigt* wird. Ich möchte deshalb die *Wiedereinführung dieser Methode*

den Klinikern erneut in Erinnerung bringen, speziell für *die* Fälle, in denen das Auffinden der Erreger im strömenden Blut erst nach Tagen gelingt. *Schottmüller* hat durch systematische Untersuchungen festgestellt, daß die Zahl der im Blut kreisenden Typhusbacillen bei wiederholt im Laufe des Tages, bei einem und demselben Patienten, vorgenommenen Blutentnahmen eine sehr wechselnde sein kann. So kann es natürlich vorkommen, daß sie in der einen oder anderen dieser Portionen vollkommen fehlen. Andererseits wissen wir, daß es, freilich seltene, Fälle gibt, in denen während der ganzen Dauer der Erkrankung die bakteriologische Blutuntersuchung negativ ausfällt. Ich habe über eine derartige, im Jahre 1916 gemachte Beobachtung von Paratyphus B in der Zeitschr. f. Hyg. u. Infektionskrankh. (l. c. S. 375) berichtet. Hier muß dann zunächst versucht werden, aus dem nach Abkratzen der Oberhaut aussickernden Gewebssaft durch Aussaat in Rindergalle Typhusbacillen zu züchten und, wenn auch dieses Bemühen scheitert, in einer herausgeschnittenen und bebrüteten Roseole die Krankheitserreger im Schnitt nachzuweisen. Man besitzt dann objektive, noch nach Jahren zur Verfügung stehende Kronzeugen, die für die Auffassung der Erkrankung als Typhus immer präsentiert werden können. Ich habe in allen von mir untersuchten Fällen von Hauterkrankungen bei akuten Infektionskrankheiten von Beginn meiner Tätigkeit auf diesem Gebiet an bis zum heutigen Tage, dem betreffenden Kliniker immer diejenigen Efflorescenzen bezeichnet, die mir für die Untersuchung besonders geeignet erschienen. Das läßt sich bei dem intensiven Zusammenarbeiten zwischen pathologischem Anatom und Klinikern, wie es an der Stätte meiner Wirksamkeit erfreulicherweise besteht, bequem durchführen.


Abb. 4. Ty-Bacillenherd bei Immersion.

Die Chancen, in Roseolen die Krankheitserreger nachzuweisen, sind ja recht groß. Gerade, weil das Blut nur das Transportmittel für die Erreger darstellt und diese keineswegs regelmäßig und vor allem nicht in großer Zahl zu enthalten braucht, während die Haut im Bereich der Roseolen die Ablagerungsstätte für die eingeschwemmten Bacillen bildet, muß es möglich sein, und es gelingt auch tatsächlich ausnahmslos, die Bacillen in den Roseolen, wenn man sie durch Bebrüten angereichert hat, im Schnitt zur Anschauung zu bringen. Ich habe den Beweis erbracht, daß das auch noch in 11 Tage alten Roseolen glückt, erst recht natürlich in jüngeren. Die Untersuchungstechnik ist eine so einfache, daß auch der Ungeübte sie ausführen kann, und die Deutung der Befunde stößt gleichfalls nicht auf die geringsten Schwierigkeiten, weil die charakteristischen, bisweilen freilich nur als kleinste

Häufchen imponierende Herde, die sich an mit polychromem Methylenblau gefärbten Schnitten dem Auge des Beschauers ohne weiteres aufdrängen, mit nichts anderem verwechselt werden können. Ich bevorzuge diese Färbung, wie bereits oben erwähnt, auch jetzt noch für die histologische Untersuchung von Typhus roseolen, weil sie uns in bequemer Weise in 10 Minuten über die histologischen und bakteriologisch in Betracht kommenden Verhältnisse restlos orientiert. Mit der Feststellung der Krankheitserreger, die, bei den einzelnen Roseolen wechselnd, bald als solitäre, bald als multiple Herde vorhanden sind, ist die Diagnose einer typhösen resp. paratyphösen Erkrankung absolut gesichert. Und es kann das, wie erwähnt, zu einer Zeit geschehen, wo der kulturelle Nachweis im Blut nicht geglückt ist. Ich habe einschlägige Beobachtungen bei Typhus in der mehrfach zitierten Arbeit in der Zeitschr. f. Hyg. u. Infektionskrankh. (S. 383) und in der Sitzung der biologischen Abteilung des Ärztlichen Vereins vom 12. II. 1924 mitgeteilt. Bei forcierter Untersuchung kann man, da eine 12stündige Bebrütung der ausgeschnittenen Roseole genügt, nach weiteren 12 Stunden, d. h. in 24 Stunden, vollkommen beweiskräftige, histologische Schnitte zur Hand haben.

Es fragt sich nun, ob wir in der Lage sind, *auch am unbebrüteten Hautstückchen* zu dem gleichen Ergebnis zu gelangen. Diese Frage ist *zu verneinen* oder doch nur sehr bedingt zu bejahen. Ich habe in einer früheren Arbeit ausgeführt, und *Poehlmann* hat das auf Grund seiner Untersuchungen bestätigt, daß die geweblichen Veränderungen an Roseolen der typhösen Erkrankungen nichts für diese Spezifisches bieten. Ich habe dies in der letzten, dem Gegenstand gewidmeten Arbeit (Zeitschr. f. Hyg. u. Infektionskrankh. S. 379) in die Worte zusammengefaßt: *„Die histologischen Veränderungen der Haut sind nur im Zusammenhang mit dem Nachweis der Krankheitserreger an der erkrankten Hautstelle als für die typhösen Prozesse beweiskräftig* anzusehen. Dieser Standpunkt muß auch jetzt noch als durchaus maßgebend festgehalten werden. Etwas anderes ist es freilich, ob der histologische Befund die *Vermutungsdiagnose einer typhösen Hauterkrankung* rechtfertigt. Und hier wird ein auf diesem Gebiet erfahrener Untersucher allerdings sagen können, daß eine solche *begründet* ist; aber mehr auch nicht. Zu diesem Ergebnis kann man, da die kleinen Hautstückchen sofort in absolutem Alkohol fixiert werden, innerhalb 12 Stunden gelangen. Länger nimmt, wenn alles klappt, die Anfertigung und Färbung von Stufenschnitten einer Roseole nicht in Anspruch. Das Beschränktbleiben des Prozesses auf eine kleine Gruppe von Papillen, derart, daß die intensivsten entzündlichen Veränderungen im Zentrum des Krankheitsherdes liegen und nach den Seiten hin allmählich abklingen, kann, zusammen mit der Art der als produktiv-exsudative Entzündung zu erklärenden, Hauterkrankung die histologische Wahrscheinlichkeitsdiagnose auf eine typhöse oder paratyphöse Roseole stellen lassen. Das Fehlen von Leukocyten und Plasmazellen, denen ich auch an methylgrün-pyroningefärbten Schnitten nicht begegnet bin, auf der einen, die Vergrößerung und Vermehrung der fixen Gewebselemente im Papillarkörper, bei gleichzeitigem, meist unbedeutendem Ödem desselben auf der anderen Seite, sind diejenigen Vorgänge, die neben einer völligen Integrität der Wandungen der Hautgefäße das wesentliche wie der Typhus- so der Paratyphusroseole darstellen. Da nun in zweifelhaften Fällen dem Kliniker mit einer schwankenden Diagnose seitens des Pathologen nicht gedient ist, habe ich es immer vorgezogen, für die sichere Abgabe meines Urteils lieber 12 Stunden länger zu warten und dann auf Grund der Untersuchung von Serienschnitten der vorher bebrüteten Roseole mit Bestimmtheit zu erklären, die Typhusdiagnose besteht zu Recht, oder sie ist abzulehnen.

Klinische und histologische Beiträge zur Frage der Beziehungen zwischen Granuloma annulare und Tuberkuliden.

Von

Privatdozent Dr. O. Grütz.

(Aus der Dermatologischen Universitätsklinik in Kiel [Prof. Dr. *Klingmüller*].)

Mit 5 Textabbildungen.

(Eingegangen am 16. April 1924.)

Die zuerst von *Graham Little* und *Brocq* vertretene Annahme von der tuberkulösen Natur des Granuloma annulare wird auch von deutschen Autoren in steigendem Maße geteilt. Am uneingeschränktesten sprach *Werther* sich (1913) dahin aus, daß bei den papulonekrotischen Tuberkuliden, dem Gr. a. und dem Erythema indurat. Bazin auf Grund der gemeinsamen histologischen Merkmale eine einheitliche Pathogenese anzunehmen sei, und daß zwischen ihnen nur Unterschiede in der Höhenlage der primär erkrankten Gefäße beständen. Das Vorkommen von klinischen und histologischen Übergangsformen, wie sie sich in einzelnen der Beobachtungen von *Hauser*, *Pinkus*, *Stettler* und *Ornstein*, die hier aus Raummangel nicht näher angeführt werden dürfen, augenscheinlich darbieten, ist eine wichtige Stütze für die tuberkulöse Ätiologie des Gr. a.

Wir sind in der Lage, das Bild der Übergangsformen bzw. des kombinierten Auftretens von Granuloma annulare und Tuberkuliden um eine außerordentlich interessante nachstehend mitgeteilte eigene Beobachtung zu vermehren, die wiederum einen Teil der Lücke zu schließen geeignet scheint, die bisher zwischen Tuberkuliden und Gr. a. klaffte.

Günther Gr., $2^1/_2$ Jahre alt. Vater angeblich gesund, nie ernstlich krank gewesen; Mutter und eine Schwester des Vaters an Schwindsucht, eine zweite Schwester des Vaters im jugendlichen Alter an Knochentuberkulose gestorben. Mutter des Pat. kräftig. — Bei dem Knaben vor etwa 3 Monaten Drüsenschwellungen an beiden Halsseiten, nach etwa 14 Tagen auf Leinsamenumschläge allmählich zurückgegangen. — Noch zwei ältere, 12- und 13jährige Geschwister, die, bis auf Keuchhusten und Masern in den ersten Lebensjahren, immer gesund waren. — Vor 2 Jahren wegen banalen Ekzems behandelt und völlig geheilt; vor 6—7 Wochen zuerst am Fußrücken rote runde Herde, an Zahl und Größe immer mehr zunehmend und sich über die Unter- und Oberschenkel, Gesäß und einen Teil des Körpers ausdehnend.

Befund (19. XII. 1923): Kräftiger, gut entwickelter und ernährter Knabe. Innere Organe: o. B. *Haut*: Auf der Vorderseite des Körpers in disseminierter lockerer Aussaat eine größere Anzahl sehr verschieden großer und verschieden beschaffener Hautefflorescenzen. Im oberen Drittel des rechten Oberschenkels, in zwei größeren Gruppen angeordnet, mehrere hellrote, teils kreisrunde isolierte, teils in Bogenform konfluierte, ziemlich derbe Papeln von Erbsen- bis Kleinfingernagelgröße, die teils flach, teils mehr erhaben und stellenweise im Zentrum eingesunken (s. Abb. 1). Ein ähnlicher markstückgroßer Herd auf dem rechten Fußrücken läßt in den elevierten Randpartien auf Glasdruck Knötchen von gelbweißer Transparenz erkennen. Ähnliche Herde in der rechten Fußwölbung, an der Außenseite des rechten Oberschenkels, auf der Innenseite der linken Wade, zwei kleinere flachere auf der Hinterseite des rechten Oberschenkels (s. Abb. 2) und schließlich als zweifellos typischste Stelle ein etwa zehnpfennigstückgroßer Herd über der rechten Achillessehne. Manche der beschriebenen Herde zeigen zentrale oberflächliche Schuppung. Außer diesen großen Herden finden sich in disseminierter Verteilung an Füßen, Beinen, Nates, in der Kreuzbeingegend, sehr spärlich auf Bauch und Rücken eine größere Zahl stecknadelkopf- bis erbsengroßer, blaß- bis bläulichroter derber Knötchen, die teils den Charakter von Folliklisefflorescenzen tragen, teils mehr flach und papulös sind. Mit papulonekrotischen Tuberkuliden sind sie jedoch nicht zu vergleichen, da sie keinerlei Tendenz zum Zerfall zeigen und auch keine Narben zu erkennen sind. Zwischen diesen kleineren Efflorescenzen und den für Gr. a. absolut typischen größeren Herden finden sich fließende Übergänge der mannigfachsten Art (Abb. 2), so daß kein Zweifel daran bestehen kann, daß alle diese Efflorescenzen eine einheitliche Ursache haben.



Abb. 1.

Probeexcision: einer erbsengroßen, blauroten, derben, knötchenförmigen Efflorescenz vom rechten Oberschenkel.

2. I. 1924. Tuberkulin-R.: Pirquet, Intradermo 0,05 mg, subcutan 0,25 mg bovines und humanes A.-Tuberkulin (rechter und linker Arm). 4. I. 1923. Nur ganz schwache Intradermo-Reaktion, keine Unterschiede in der Reaktionsstärke auf bovines bzw. humanes Tuberkulin. — Gestern geringe Allgemeinreaktion. Heute deutliche Herdreaktion, *außerdem eine größere Anzahl neuer stecknadelkopfbis linsengroßer papulöser Knötchen, zum Teil von gerötetem Hof umgeben, auf den Oberschenkeln, besonders an der Hinterseite* (s. Abb. 3 und vergl. mit Abb. 2). 7. I. 1924. Die Herde sind abgeblaßt und beginnen deutlich zu schuppen. Wegen dieser außerordentlich deutlichen Reaktion der Herde auf Tuberkulin wird eine systematische Tuberkulinbehandlung eingeleitet. 1 mg A.T. subcutan. 14. I. 1924. Injektion vorzüglich vertragen, kein Fieber, keine Lokalreaktion. Die großen Herde am Fußrücken, an der linken Wade sind blasser, weniger infiltriert, die folliklisähnlichen Knötchen unverändert. 2 mg A.T. subcutan. 21. I. 1924. Abblassung und Rückgang der Infiltrate, oberflächlich feine Schuppung. — Nach Angabe der Mutter zuletzt leichte Reaktion nach der Einspritzung. 2 mg A.T. subcutan. *Röntgenbild der Lunge*: keine auf Tbc. deutende Veränderungen. 28. I. 1924. St. id., kein merkbarer Fortschritt; 4 mg A.T. 4. II. 1924. 6 mg A.T. 11. II. 1924. 8 mg A.T. Injektionen reaktionslos vertragen. Der Heilungsfort-

schritt ist überraschend, die Resorption der Infiltrate unverkennbar. 18. II. 1924. An der Wade an Stelle der folliklisähnlichen Efflorescenzen hie und da Narben wie nach Tuberkuliden. 12 mg A.T. 25. II. 1924. Die Infiltration schwindet immer schneller, manche Efflorescenzen spurlos oder mit Hinterlassung feiner Narben abgeheilt. 16 mg A.T. 3. III. 1924. 20 mg A.T. 10. III. 1924. 25 mg A.T. 17. III. 1924. 30 mg A.T. An Stelle der früheren großen Herde fleckige Rötungen und Pigmentierungen der Haut, ohne Infiltration. Die folliklisähnlichen Efflorescenzen spurlos verschwunden oder mit kleinen Narben abgeheilt. An einigen Stellen linsengroße unscharfe Pigmentierungen. Erhält kein Tuberkulin mehr, da offenbar geheilt[1]).

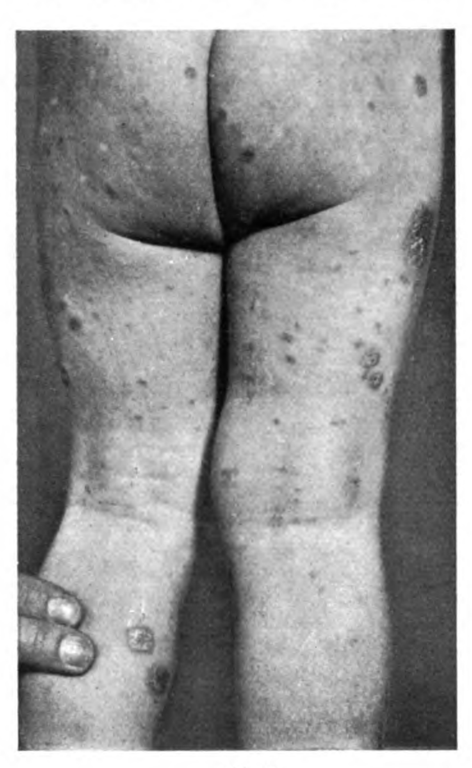


Abb. 2.



Abb. 3.

Histologische Untersuchung: Die Epidermis leicht akanthotisch und ödematös. Die Veränderungen in der Cutis bestehen aus zahlreichen nebeneinander und untereinander liegenden runden, ovalen oder unregelmäßig gestalteten, an den Rändern bald miteinander zusammenhängenden, einen einzigen großen Herd vortäuschenden, bald durch sehr zellreiche Bindegewebssepten getrennten Infiltraten, die alle den für Gr. a. typischen Aufbau aufweisen, insofern, als sie aus einem dichten peripheren Randwall, bestehend aus Lymphocyten und Epitheloiden bzw. Fibroblasten, und einer zentralen, von der Randzone sich scharf absetzenden nekrobiotischen Partie sich zusammensetzen. Diese Infiltrate reichen viel tiefer hinab als sonst

[1]) *Nachtrag bei der Korrektur:* Eine Nachuntersuchung im Juni d. J. bestätigte die vollständige Heilung.

beim Gr. a.; manche bis weit in die Subcutis (s. Abb. 4). Die Bindegewebssepten in der Subcutis sind verdickt und zellreicher als in der Norm. Die Gefäße im Bereich und in der Nachbarschaft der Infiltrate zeigen kleinzellige Infiltration mit relativ reichlichen Plasmazellen, Epitheloiden und spärliche Mastzellen. An Serienschnitten sind Gefäßveränderungen in Form von Intimaverdickungen und Auflockerungen der arteriellen Gefäßwände nachweisbar. Die elastischen Fasern in den Infiltraten in den feineren Ästen meist zerstört, das gröbere Fasernetz meist wohlerhalten, überraschenderweise auch innerhalb der nekrobiotischen Bezirke. Färbungen auf Tuberkelbacillen ergaben negativen Befund.

Der Fall ist, um kurz zusammenzufassen, dadurch ausgezeichnet, daß bei einem $2^1/_2$jährigen Kinde typische Gr.-a.-Herde gleichzeitig mit folliklisartigen Efflorescenzen auftreten, daß auf Tuberkulininjektionen die ersteren ohne, die letzteren vereinzelt *mit* den charakteristischen Narben abheilen. Das interessanteste Stadium war entschieden die Höhe der Exacerbation, wo alle möglichen Übergänge vom Folliklisknötchen zum typischen Gr. a. nebeneinander vertreten waren. Besonders merkwürdig erscheint es uns, daß die Hauterscheinungen, die auf die 1. Tuberkulininjektion hin mit einer deutlichen Herdreaktion und sogar mit der Exacerbation neuer Knötchenefflorescenzen antworteten, auf spätere sehr viel größere Tuberkulindosen keine sichtbare Herdreaktion mehr zeigten, aber trotzdem unter allmählich ansteigender Tuberkulinbehandlung vorzüglich heilten. Das histologische Bild wich von der für Gr. a. typischen Form nur insoweit ab, als die Infiltrate sich nicht auf die Cutis beschränkten, sondern bis tief in die Subcutis hineinreichten, was kürzlich auch *Ornstein* beschrieben hat.

Da manche Autoren gerade wegen gewisser Unterschiede der histologischen Befunde eine pathogenetische Verwandtschaft des Gr. a. mit den Tuberkuliden ablehnen, so soll an Hand eines 2. Falles näher dargetan werden, daß die Unterschiede zwischen Gr. a. und Tuberkuliden tatsächlich nur gradueller, aber nicht grundsätzlicher Art sind. Dieser Fall hat zwar klinisch makroskopisch keine Ähnlichkeit mit Gr. a., stellt aber ein ungewöhnliches und interessantes Tuberkulid dar, das wir den von *Hauser* und *Jadassohn* beschriebenen großpapulösen, gruppierten Tuberkulidformen, obwohl es ihnen nicht völlig entspricht, nahestellen möchten.

Anna K., Dienstmädchen, 27 Jahre alt. Angeblich vor etwa 6—7 Monaten nichtjuckender Ausschlag am Knöchel des rechten Fußes und am Knie, bald auf den ganzen Unterschenkel und einen Teil des Oberschenkels übergreifend. Keinerlei Beschwerden.

Befund. 14. XII. 1922. Gut entwickeltes, intellektuell etwas zurückgebliebenes Mädchen. — *Haut:* Der ganze rechte Unterschenkel und die Knöchelgegend mit rundlichen, vielfach auch unregelmäßigen, braun pigmentierten, verschieden großen, das Hautniveau nicht überragenden, nicht infiltrierten, mehr oder weniger stark atrophischen Herden bedeckt, die stellenweise konfluieren. Sie tragen zumeist flache, linsen- bis erbsengroße, kreisrunde Einsenkungen, die wie kleine abgeheilte Ulcerationen aussehen. Proximal nimmt die Pigmentierung der Herde

immer mehr ab, bis am Oberschenkel ein rein livid roter Farbenton übrig bleibt. Hier stehen in besonders dichter Anordnung runde, linsengroße, papulöse Efflorescenzen, zum Teil mit zentralen feuchten Erosionen, die aber größtenteils schon abgeheilt und dann von sehr zarter Haut überdeckt sind. Diese Efflorescenzen verlieren sich allmählich in die gesunde Haut, und nur an einigen Stellen besteht eine schärfere Abgrenzung. — Übrige Haut o. B. Schleimhäute normal. Keine Drüsenschwellungen. Blut: WaR. negativ, Sachs-Georgi-R. negativ. Tuberkulinreaktion (mit humanem und bovinem Tuberkulin): 15. XII. Pirquet: human negativ, bovin: schwach positiv, Introdermo-R. mit 0,1 mg human: ++, bovin: ++, subcutan mit 0,2 mg: negativ. Keine Allgemeinreaktion, keine Herdreaktion. — Laryngoskopische Untersuchung (Ohrenklinik): Ozaena, deren Ätiologie nicht sicher festzustellen ist, sowie konsekutive Pharyngitis und Laryngitis. Außerdem linksseitige Otitis media. 1. *Probeexcision* aus einer Gruppe frischer, hellroter, linsengroßer, papulöser Efflorescenzen vom Oberschenkel. 27. XII. Lungenentzündung (Medizinische Klinik): klinisch o. B. Röntgendurchleuchtung: Beiderseits verdichteter Hilus mit eingestreuten kleinen Kalkschatten. Befund weist zum mindesten auf eine Hilusaffektion hin. Diagnose: Tuberkulide?? Lues?? — Nach Salvarsanprovokation (mit 0,3 Altsalvarsan) ist einmal WaR. fraglich, S.G.R. schwach positiv, die nächsten *fünfmal* jedoch gänzlich negativ, so daß der serologische Befund nicht als zuverlässiger Anhaltspunkt für Lues angesehen wird, zumal sonst nichts für Lues spricht. Auch Lumbalpunktion ergibt völlig negativen Befund im Liquor. 10. I. 1923. 2. *Probeexcision* aus narbiger pigmentierter Partie vom Unterschenkelhals. 5. II. 1923. St. id., bis auf Zurückgehen des lividen Farbtones und Deutlicherwerden der braunen Färbung. 9. II. Wiederholung der Tuberkulinreaktionen wie vorher: Pirquet: human negativ, bovin schwach positiv; Intradermo: 0,1 mg human +++, bovin ++; subcutan 0,3 mg: human ++, bovin ++; Allgemeinreaktion: positiv, 39,2° Temperatur. Herde: keine Reaktion. 17. II. 1923. 3,0 mg humanes A.T. 10 Stunden später die Injektionsstellen vom 9. II. stark gerötet und geschwollen, aber die Hautherde bleiben unbeeinflußt!! Diagnose schwankt zwischen: Tuberkulide? und (wegen der merkwürdigen Einseitigkeit der Affektion und dem Verlauf etwa parallel den rechtsseitigen Femoralis- bzw. Peronäusästen) Herpes zoster haemorrhagicus cicatricans? — Verläßt die Klinik. 18. VIII. 1923. Inzwischen unbehandelt. Die alten Herde am Ober- und Unterschenkel zum größten Teil abgeheilt mit braun pigmentierten, im Niveau der Haut liegenden Narben. Am unteren Drittel des Unterschenkels auf der Streckseite frische erbsengroße, rote bis livide, papulöse Efflorescenzen, zum Teil mit kleinen Bläschen bedeckt, die ein gelbliches Sekret enthalten. Ebenso auf der Innen- und Außenseite des rechten Oberschenkels, wo aber die Bläschen auf den Efflorescenzen zum Teil zu dünnen Krusten eingetrocknet sind, desgleichen auf den Gesäßbacken. Einzelne davon tragen wieder Bläschen mit gelbem Inhalt. 3. *Probeexcision* von frischen Efflorescenzen am rechten Oberschenkel. 4. Excision am Unterschenkel. 17. IX. 1923. Etwa Status idem, einige alte Stellen, einige neue Efflorescenzen aufgetreten. 29. IX. 1923. Mit unspezifischer Immunisierung (olobinthär) behandelt. Wegen häuslicher Verhältnisse entlassen.

Diagnose, gesichert durch histologische Untersuchung, wird endgültig auf „atypische Tuberkulide“ gestellt.

Histologische Untersuchung: 1. Excision vom 15. XII. 1922 (frische papulöse Herde von Oberschenkelstreckseite). Schwache Vergrößerung zeigt, daß die Erkrankung sich hauptsächlich auf die mittleren und tieferen Cutisschichten erstreckt und teilweise bis tief in die Subcutis reicht. Die Epidermis über der erkrankten Cutispartie ziemlich verbreitert, die unteren Schichten des Rete Malpighi reich

an Mitosen, spärlich von Wanderzellen durchsetzt. Das Pigment der Basalschicht fehlt so gut wie völlig und erscheint in den benachbarten normalen Hautpartien um so stärker aufgespeichert. In Cutis und Subcutis starke perivasculäre Infiltration, überwiegend aus Lymphocyten mit ziemlich reichlich Plasma- und Mastzellen bestehend; das Bindegewebe zeigt reichliche Zellvermehrung und ein ziemlich erhebliches Ödem. Innerhalb dieser Cutisabschnitte fallen nun zahlreiche größere und kleinere rundliche, meist isolierte Infiltrationsherde mit peripherer zellreicher Randzone auf, die ein scharf abgesetztes nekrotisches Zentrum mehr oder weniger ringförmig umgibt. Der ganze Aufbau dieser Infiltrationsherde, die durchschnittlich so groß sind, daß sie bei Betrachtung mit Zeiß-Objektiv A, Okular 4, etwa ein Gesichtsfeld ausfüllen, entspricht genau der bekannten Struktur der Gr.-a.-Herde und ist von diesen überhaupt nicht sicher zu unterscheiden (s. Abb. 5). Wenn man benachbarte Infiltrate miteinander vergleicht, kann man unzweifelhaft feststellen, daß der Grad der Nekrose nicht bei allen der gleiche ist, denn in einzelnen Herden sind die kollagenen Fasern noch relativ wohlerhalten, zum Teil sogar besser, wie man das meist bei „echtem“ Gr. a. sehen kann. Die Untersuchung an Serienschnitten ergibt, daß diese Infiltrationsherde zweifellos mit größeren von starken perivasculären Infiltraten umscheideten Gefäßstämmen in Verbindung stehen. Gröbere Gefäßwandveränderungen oder Obliterationen konnten indessen nicht überzeugend nachgewiesen werden, abgesehen von spärlichen Intimawucherungen an kleinen Gefäßen. Auffallenderweise findet man auch in der Subcutis, in außerordentlicher Tiefe in den stark verbreiterten Bindegewebssepten zwischen den Fettläppchen noch derartige, wenn auch viel kleinere Infiltrationsherde, im wesentlichen von der gleichen Struktur; nur beteiligen sich hier an der Bildung des zellreichen Randwalles weniger die Lymphocyten als vielmehr überwiegend Epitheloide und Fibroblasten nebst Plasmazellen; auch ist das nekrotische Zentrum viel kleiner als bei den vorhin beschriebenen, so daß diese Gebilde in der Subcutis mit tuberkuloiden Knötchen eine große Ähnlichkeit haben. — Die elastischen Fasern sind innerhalb der Infiltratherde, insbesondere in den stark nekrobiotischen Bezirken, auch in ihren gröberen Elementen weitgehend zerstört, wie überhaupt an der Elastica in diesem Fall eine stärkere Tendenz zum frühzeitigen Zerfall ganz augenscheinlich ist. — Tuberkelbacillennachweis mißlang.

2. Excision vom 10. I. 1923 (aus narbiger pigmentierter Partie des Unterschenkels). In dem Bezirk, aus dem das excidierte Stück stammt, stehen Narben und Pigmentierungen besonders dicht nebeneinander, die Haut ist dort vielfach atrophisch. Dementsprechend sieht man in diesem Schnitt nur noch wenig von den vorhin beschriebenen Infiltrationsherden, sondern wir treffen den Prozeß in einem späteren regenerativen Stadium an. In der Mitte des Schnittes ist die Epidermis dünn, atrophisch, die Papillen sind verstrichen, die Basalschicht pigmentarm, während nach den seitlichen Bezirken hin die Epidermis von normalem Bau und in den unteren Schichten sehr pigmentreich ist. In der Cutis finden wir lockere herdförmige Zellinfiltrate, die sich nach einem zellreicheren Rand und einer relativ zellärmeren Mitte als Reste von früheren gr.-a.-ähnlichen Herden deuten lassen. Es ist in ihnen aber keine Spur mehr von zentraler Nekrose vorhandern, sondern dieselbe ist völlig durch junges kernreiches Bindegewebe restituiert. Der Elastica-Apparat ist in überraschend großer Ausdehnung zerstört und beteiligt sich am Wiederaufbau überhaupt nicht sichtbar, da die elastischen Fasern in dem neugebildeten kollagenen Gewebe vollständig fehlen; dagegen ist die ganze Cutis dicht übersät von Schollen und Trümmern des zugrundegegangenen Elasticanetzes. An den Gefäßen, die zum kleineren Teil noch von stärkeren Infiltraten umgeben sind, konnten keine gröberen Veränderungen festgestellt werden, außer geringen Intimaverdickungen, die indessen nirgends zu nachweisbarem Verschluß

des Lumens geführt hatten. In den völlig regenerierten Partien der Cutis sind die perivasculären Infiltrate nur noch in Resten andeutungsweise erkenntlich. Tuberkelbacillennachweis in den Schnitten gelang nicht. — Die 3. und 4. Probeexcision ergaben keine von den beschriebenen wesentlich verschiedenen Bilder, so daß auf ihre Beschreibung verzichtet wird.

Dieser Fall ist reich an Besonderheiten. So machte zunächst die anfängliche strenge Beschränkung der Affektion auf eine Seite, den rechten Unter-, Oberschenkel und Glutäus, diagnostische Schwierigkeiten. Aber andererseits waren die zu raschem Zerfall neigenden papulösen, teilweise auch leicht pustulösen Efflorescenzen, insbesondere am Unterschenkel, die mit Hinterlassung typischer kreisrunder atro-

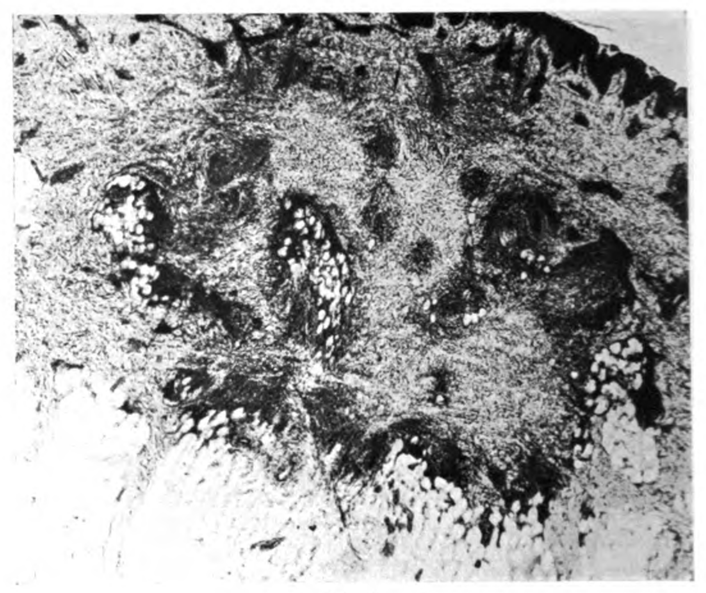


Abb. 4.

phischer Narben und meist pigmentiertem Rand abheilten, so charakteristisch, daß die Diagnose Tuberkulide am nächsten lag. Bei der Abheilung verdient besondere Beachtung, daß nur ein Teil der Efflorescenzen unter Narbenbildung abheilt, während andere genau wie Gr.-a.-Herde sich spurlos zurückbilden. Man wird sich das Wesen dieser Unterschiede so zu deuten haben, daß je nach dem Grade der Gefäßerkrankung bzw. der durch sie bedingten Ernährungsstörung bald mehr, bald weniger Gewebe der Cutis der dauernden Zerstörung anheimfällt. Wir sehen zwar im allgemeinen in unserem Falle hier eine größere Zerfallstendenz am Elastica-Apparat als beim Gr. a. und befinden uns auch insoweit in Übereinstimmung mit *Stettler*, als er eine unvollständige Nekrose, bei der immer noch reichlich Kollagen und

elastische Fasern erhalten bleiben, für das Gr. a. gegenüber den papulonekrotischen Tuberkuliden als „*einigermaßen*" charakteristisch ansieht, aber genau dasselbe kann auch, wie das vorliegende Beispiel lehrt, durchaus bei den Tuberkuliden der Fall sein. Wir können also keinen prinzipiellen Unterschied mehr zwischen diesem Krankheitsbild und dem Gr. a. sehen, sondern nur noch einen graduellen. Der klinische und histologische Charakter ihrer Morphen weist so fließende Übergänge auf, daß es den Tatsachen Gewalt antun hieße, wenn man eine ganz strenge Scheidung noch weiter aufrechterhalten wollte. Der Nachweis tuberkuloider Strukturbilder, die beim Gr. a. meistens fehlen,

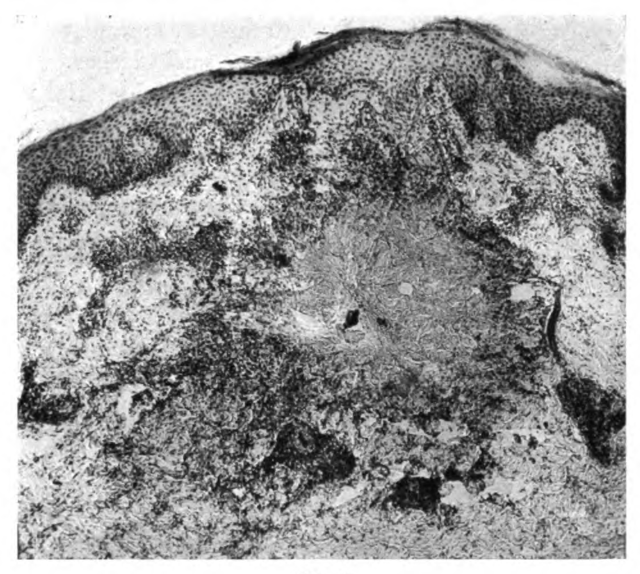


Abb. 5.

ist ebenfalls einigemal gelungen, z. B. *Wichmann*, *Stettler* und *Ornstein*; daß er im übrigen für die Charakterisierung eines Prozesses als „tuberkulös" nicht unbedingt nötig ist, dürfte heute allgemein anerkannt sein.

Es wird natürlich zweckmäßig sein, in der klinischen Praxis die Begriffe des Gr. a. und der verschiedenen Formen der Tuberkulide, wie Folliklis, papulonekrotische Tuberkulide usw. beizubehalten, weil jeder sofort weiß, was damit gemeint ist. Aber die ätiologische und pathogenetische Zusammengehörigkeit, die ich mit *Werther* annehmen möchte, und die auch *Stettler* für wahrscheinlich hält, wird darüber nicht außer acht gelassen werden dürfen. Es handelt sich bei den in Frage stehenden Krankheitsbildern offenbar, um mit *Werther* zu reden, um einen pathogenetisch gleichartigen, nur in dem Höhenabschnitt der primär erkrankten Gefäße und der Intensität der Gewebsschädigung

sich unterscheidenden Prozeß. Daß wirklich eine Gefäßerkrankung, die freilich nicht immer leicht nachzuweisen ist, als primäre Ursache in Betracht kommt, kann nach den Untersuchungsbefunden von *Arndt*, *della Favera*, *Grütz* und *Hornemann* u. a., die endophlebitische bzw. endarteriitische Veränderungen ergaben, zum mindesten als sehr wahrscheinlich gelten. — Um die Beweiskette für die tuberkulöse Ätiologie des Gr. a. endgültig zu schließen, bedarf es dringend des Tuberkelbacillennachweises. In Schnitten ist uns dieser Nachweis nie gelungen, und auch in 4 Tierversuchen, die wir von 2 typischen (hier nicht besprochenen) Fällen anstellten, waren wir nicht glücklicher wie *Arndt*, *Stettler*, *Ornstein* u. a. mit ihren ebenfalls negativen Resultaten; im einen Fall gingen uns die Tiere interkurrent ein, im anderen Falle war nach 8 Monaten keine Spur von Tuberkulose nachweisbar. Der Mangel an Versuchstieren machte es uns leider unmöglich, Material von diesen geimpften Tieren nach dem *Bloch*schen Beispiel auf weitere Tierserien zu verimpfen — der einzige Weg, der aussichtsvoll erscheint, den Bacillennachweis zu führen. Es wäre nützlich, Excisionsmaterial von Gr. a. künftig weniger zu histologischen Untersuchungen, die, kaum noch wesentlich Neues ergeben dürften, als vielmehr vorzugsweise für den Tierversuch zu verwenden.

Zusammenfassung.

1. Es wird eine Beobachtung von gleichzeitigem Vorkommen von Gr. a. und Tuberkuliden vom Folliklistyp nebst Übergangsformen zwischen beiden mitgeteilt.

2. In vergleichweisen histologischen Untersuchungen an einem weiteren Fall von atypischen gruppierten Tuberkuliden wird der Nachweis geführt, daß prinzipielle Unterschiede zwischen Gr. a. und Tuberkuliden nicht bestehen, sondern nur graduelle.

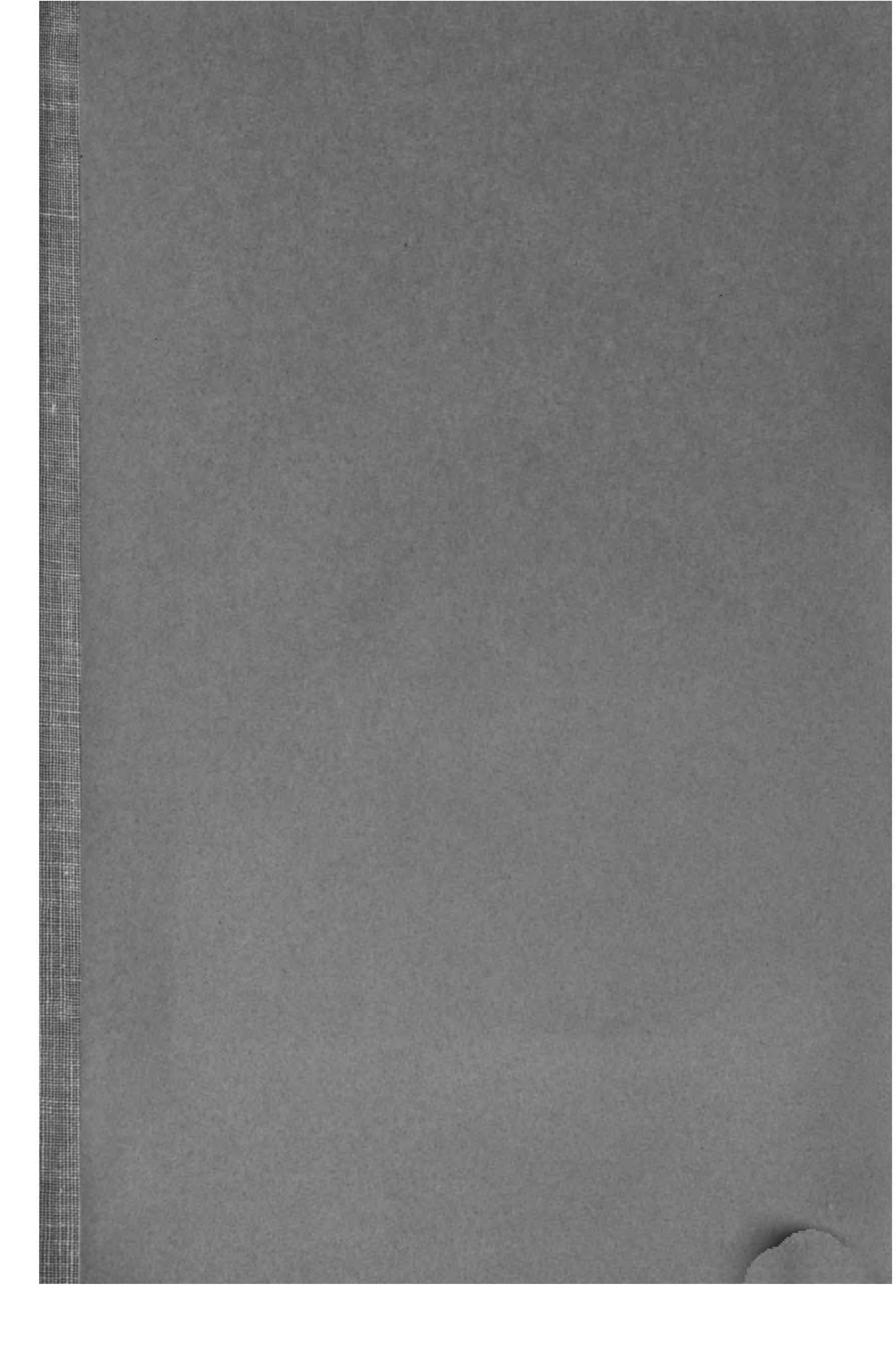
3. Es wird deshalb der von *Werther* zuerst geäußerten Ansicht beigetreten, daß Gr. a. und Tuberkulide eine pathogenetische Einheit darstellen.

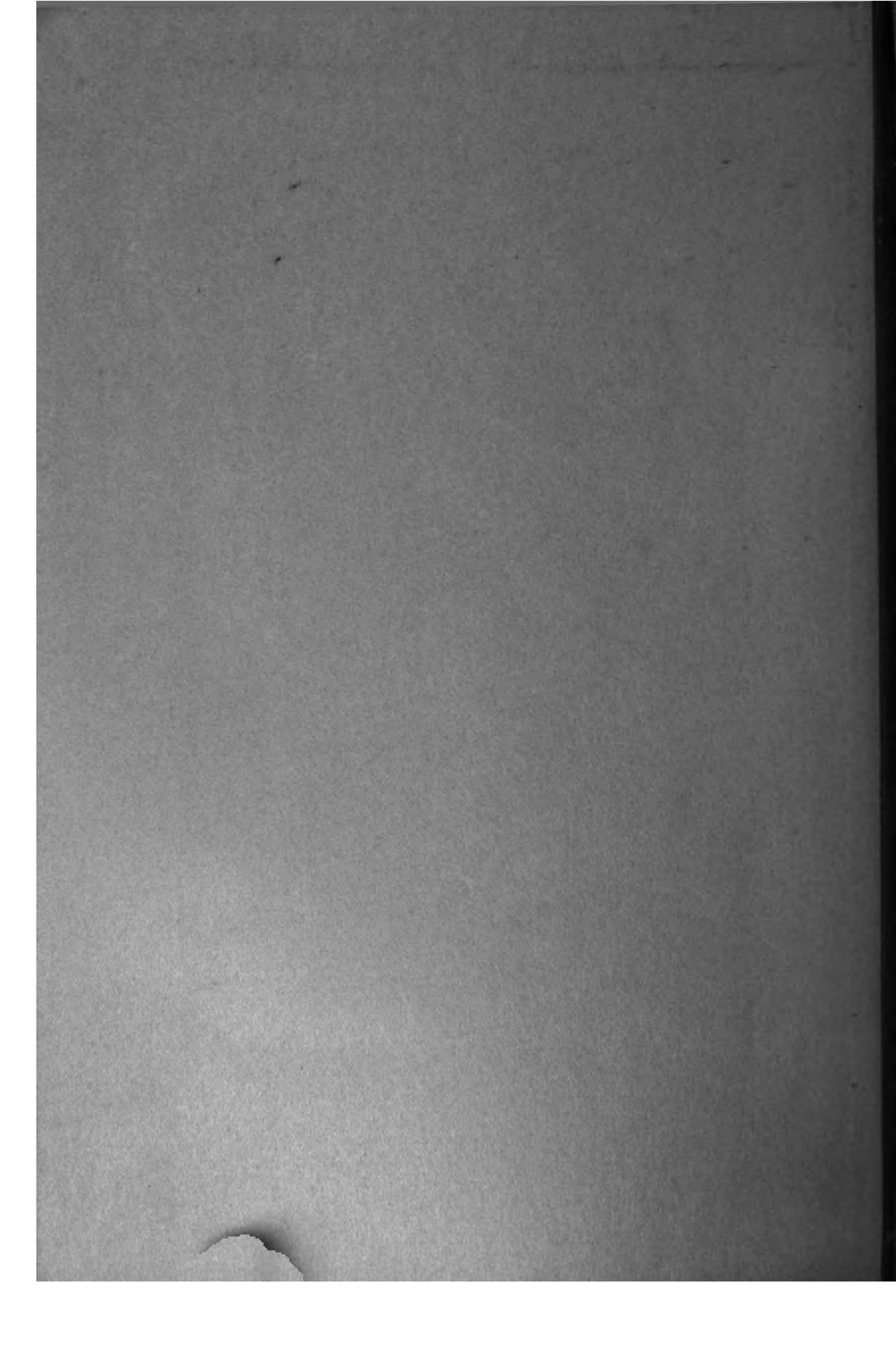
Literatur.

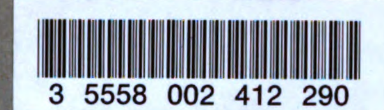
Ornstein, Arch. f. Dermatol. u. Syphilis **146**, H. 2. — *Hauser*, Arch. f. Dermatol. u. Syphilis **128**; bei beiden weitere Literaturangaben.

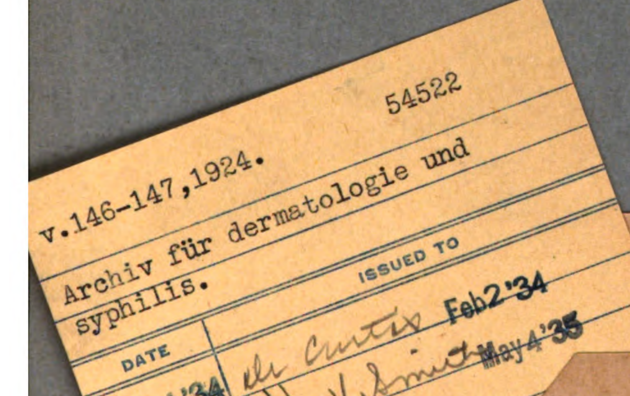
Autorenverzeichnis.








3 5558 002 412 290


54522
v.146-147,1924.
Archiv für dermatologie und
syphilis.
DATE
ISSUED TO
Feb 1'34
Feb2'34
May 4'35
May4'35

